

#3

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

REC'D. 1 4 MAY 2003

WIPO

PCT

Anticizzazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

MI2002 A 000773

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

20 MAR. 2003

IL DIRIGENTE

Dr. Marcus Giorgio Conte

BEST AVAILABLE COPY

596/061



IL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

MODULO A

OMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione NICOX S.A.
Residenza SOPHIA ANTIPOLIS (FR) codice _____
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____



RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome SANA DANIELE cod. fiscale 000000104141370151
denominazione studio di appartenenza SANA PATENTS
via G.B. MORGAGNI n. 12 città MILANO cap 20129 (prov) MI
DOMICILIO ELETTIVO destinatario _____
via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____
TITOLO _____ classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____

"FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒
INVENTORI DESIGNATI cognome nome SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____
1) DEL SOLDATO PIERO 3) _____
2) _____ 4) _____

PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____

CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione _____

ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.	PROV	RIS	PROV	RIS	RIS	RIS
1) <u>2</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) <u>1</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) <u>1</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) <u>1</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) <u>1</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) <u>1</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) <u>1</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
designazione inventore
documenti di priorità con traduzione in italiano
autorizzazione o atto di cessione
nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
confronta singole priorità	____/____/____

attestati di versamento, totale QUATTROCENTOSETTANTADUE/56=
PILATO IL 11/04/2002 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) P. NICOX S.A. obbligatorio
IN VIA SI/NO NO SANA PATENTS (SANA DANIELE)
PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

NO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO codice 15

ALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2002A 000773 Reg. A. UNDICI, del mese di APRILE

chiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE _____



UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 000773

REG. A

DATA DI DEPOSITO

11/10/2002 HF 2596/061

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

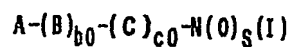
/ /

TITOLO

"FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE"

RIASSUNTO

Composti antiinfiammatori e/o antiinfiammatori/analgesici aventi la seguente formula generale:



o loro sali, in cui:

A contiene il radicale di un farmaco antiinfiammatorio non steroideo o antiinfiammatorio analgesico non steroideo,

B e C sono pontanti bivalenti,

vengono utilizzati nella terapia dell'artrite.

DISEGNO

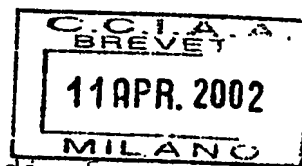


OL

Descrizione dell'invenzione industriale a nome:

NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede in 2455 Routes des Dolines, Espace Gaia II-Bâtiment I, 06906 Sophia Antipolis (Francia).

* * * * *



La presente invenzione si riferisce all'uso di farmaci per la terapia dell'artrite.

Per artrite si intendono condizioni patologiche caratterizzate da un progressivo danno delle articolazioni dovuto alla degradazione della matrice cartilaginea. Per malattie artritiche si intendono in genere le malattie a carico dell'articolazione. In particolare si possono citare le artriti reumatoidi, le osteoartriti, ecc.

L'artrite rappresenta uno dei più comuni problemi medici ed è una delle principali cause di disabilità. Ad esempio negli Stati Uniti circa 20 milioni di soggetti risultano affetti da artrite. I fattori che possono causare l'insorgenza della malattia sono molteplici. Tra questi si possono citare traumi alle articolazioni, obesità, oppure malattie che modificano la struttura o la funzionalità delle cartilagini quali ad esempio l'artrite reumatoide, l'emocromatosi, la gotta o il Paget's disease. Altri fattori sono l'età e il sesso. In genere l'incidenza della malattia è maggiore nelle donne.

La patofisiologia del processo artritico è progressiva e la sintomatologia è graduale e si manifesta inizialmente con

la comparsa del dolore. L'evolversi della malattia determina danni alle articolazioni, ai tendini e può arrivare a compromettere la funzionalità degli arti.

Attualmente non esistono terapie specifiche che intervengano sul decorso della malattia riducendo gli effetti degenerativi sulla matrice cartilaginea, con effetti collaterali di ridotta entità, in modo che i farmaci possano essere utilizzati per i trattamenti a lungo termine che sono generalmente richiesti.

Le terapie esistenti sono rivolte sia al trattamento del dolore, somministrando analgesici quali ad esempio paracetamolo, antinfiammatori non steroidei (NSAIDs), che al mantenimento della funzionalità delle articolazioni mediante l'applicazione intra-articolare di farmaci quali ad esempio corticosteroidi o acido ialuronico, oppure parenterale come per esempio per diacerina, sulfasalazina e penicillamina.

Tra i farmaci sopra menzionati utilizzati per trattare la sintomatologia dolorosa, è noto che il paracetamolo provoca danni al fegato e la sua assunzione è controindicata quando si utilizzino altri farmaci. Gli NSAIDs provocano danni gastrici anche gravi e recenti studi hanno dimostrato che possono anche accelerare la progressione della malattia artritica Rashad S., Lancet 1989, 519-522. La sulfasalazina può causare nausea, mal di testa e rash cutanei. La penicillamina è scarsamente tollerata e dà effetti collaterali, ad esempio anoressia, nausea.

E' anche noto utilizzare particolari antiinfiammatori non steroidei a struttura 2-oxo-1H-indolica, come ad esempio il Tenidap. Questo farmaco a differenza degli altri NSAIDs è efficace nell'artrite interagendo nella formazione delle citokine, che sono fattori endogeni responsabili dell'infiammazione e del processo di degradazione della matrice cartilaginea. Tuttavia il Tenidap provoca danni a livello epatico e anche renale. Si veda Martindale XXXIa Ed., pagg. 99-100.

In questi ultimi anni numerosi studi sono stati rivolti a spiegare l'eziopatologia dell'artrite. Queste ricerche hanno evidenziato che alcuni fattori infiammatori quali ad esempio le citokine, chemochine, ecc., sono coinvolte nell'attivazione di un cascata di eventi catabolici e degenerativi che determinano la degradazione della matrice cartilaginea.

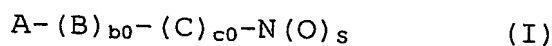
E' noto nell'arte che un gruppo di fattori di crescita, le proteine TGF- β (TGF = transforming growth factor) in particolare TGF- β 1, svolgono un ruolo importante nella riparazione della cartilagine articolare, promuovendo sia la formazione dei condrociti che il processo di ricostituzione del tessuto osseo (osteoclastogenesi) (N. Felisaz et Al. Osteoarthritis and Cartilage (1999) 7 255 267).

Era sentita l'esigenza di avere disponibili composti che fossero in grado di indurre l'espressione delle proteine TGF- β , in modo da poter essere utilizzati nel trattamento dell'artrite, senza presentare gli effetti collaterali dei

farmaci dell'arte nota.

La Richiedente ha sorprendentemente e inaspettatamente trovato composti in grado di risolvere il problema tecnico sopra indicato.

Costituisce un oggetto dell'invenzione l'uso per la terapia dell'artrite di composti o loro sali aventi la seguente formula generale:



o loro sali, in cui:

s è un intero ed è uguale a 1 o 2, preferibilmente 2;

c0 è un intero ed è 0 oppure 1;

b0 è un intero ed è 0 oppure 1; con la condizione che almeno uno fra c0 e b0 è diverso da zero;

A = R-T₁-, in cui

R- è il radicale di un farmaco precursore antiinfiammatorio non steroideo escludendo i composti a struttura 2-oxo-1H-indolica, oppure il radicale di un farmaco antiinfiammatorio non steroideo/analgesico;

T₁ = (CO)_t oppure (X)_{t'}, dove X = -O-, -S-, -N(R_{1c})-, R_{1c} è H oppure un alchile lineare o ramificato C₁-C₅, t e t' sono interi ed uguali a zero oppure 1, con la condizione che t = 1 quando t' = 0; t = 0 quando t' = 1;

B = -T_B-X₂-T_{Br}- in cui

T_B e T_{Br} sono uguali o diversi;



$T_B = (CO)$ quando la funzione reattiva nel farmaco precursore é $-OH$ oppure $-NH(R_{1c})$; $T_B = X$, come sopra definito, quando la funzione reattiva nel farmaco precursore é $-COOH$;

$T_{BI} = (CO)_{tx}$ oppure $(X)_{txx}$, in cui tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tx = 1$ quando $txx = 0$, $tx = 0$ quando $txx = 1$; X é come sopra definito;

X_2 é un pontante bivalente come sotto definito;

C é il radicale bivalente $-T_c-Y-$ in cui

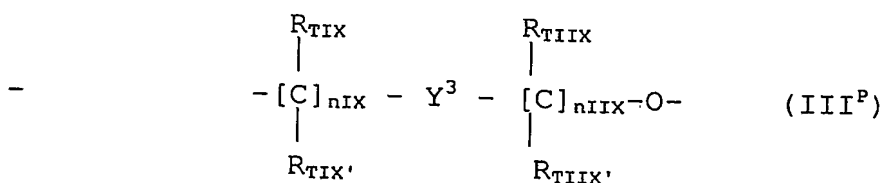
quando $b_0 = c_0 = 1$: $T_c = (CO)$ quando $tx = 0$, $T_c = X$ quando $txx = 0$, essendo X come sopra definito;

quando $b_0 = 0$: $T_c = (CO)$ quando $t = 0$, $T_c = X$ quando $t' = 0$, essendo X come sopra definito;

quando $c_0 = 0$: $tx = 0$, $T_{BI} = X = -O-$.

Y é:

Y_p :



in cui:

nIX é un intero da 0 a 10, preferibilmente da 1 a 3;

$nIIX$ é un intero da 1 a 10, preferibilmente da 1 a 3;

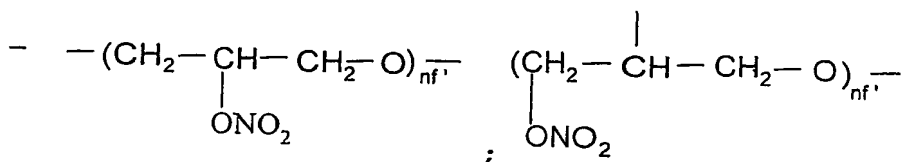
R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$, uguali o diversi tra loro sono H oppure alchile lineare o ramificato C_1-C_4 ; preferibilmente R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$ sono H.

Y^3 é un anello eterociclico contenente uno o due atomi di azoto, saturo, insaturo o aromatico, a 5 o 6 atomi,

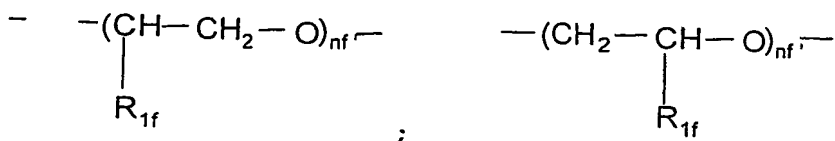
oppure Y può essere:

Y_0 , scelto tra i seguenti:

- un gruppo alchilenossi $-R'O-$ in cui R' é C_1-C_{20} lineare o ramificato quando possibile, avente preferibilmente da 2 a 6 atomi di carbonio, oppure un cicloalchilene avente da 5 a 7 atomi di carbonio, nell'anello cicloalchilenico uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti da eteroatomi, l'anello può avere catene laterali di tipo R' , essendo R' come sopra definito; oppure uno dei seguenti gruppi:

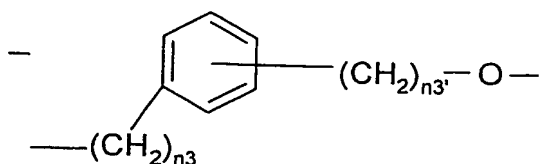


in cui nf' è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 1 a 4;

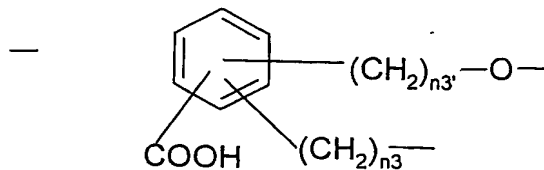


in cui $R_{1f} = H, CH_3$ e nf' è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 1 a 4;

oppure Y è Y_{Ar} ed è scelto tra i seguenti:



in cui n_3 é un intero da 0 a 3 e $n_{3'}$ é un intero da 1 a 3;

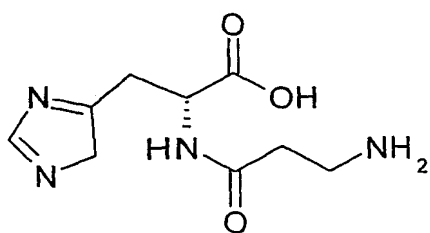


in cui n_3 ed $n_{3'}$ hanno il significato sopra indicato;

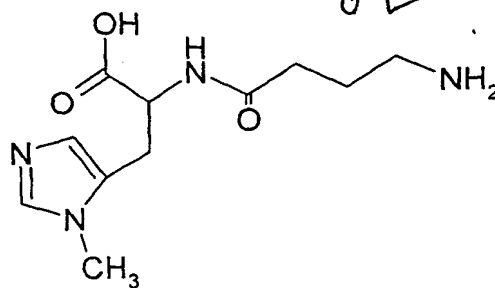
X_2 , radicale bivalente, é tale che il corrispondente precursore di B, $-T_B-X_2-T_{B'}$ in cui le valenze libere di T_B e di $T_{B'}$ sono saturate ciascuna con OZ, con Z oppure con $-N(Z^I)(Z^{II})$, in cui $Z = H, C_1-C_{10}$, preferibilmente C_1-C_5 alchile lineare o ramificato quando possibile, Z^I, Z^{II} uguali o diversi hanno i valori di Z come sopra definito, a seconda che T_B e/o $T_{B'}$ = CO oppure X, in funzione dei valori di t, t', tx e txx;

il precursore di B é scelto tra i seguenti:

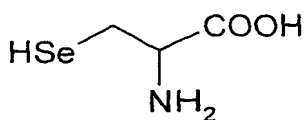
- amminoacidi, preferibilmente scelti tra i seguenti:
L-carnosina (formula CI), anserina (CII), selenocisteina (CIII), selenometionina (CIV), penicilamina (CV), N-acetilpenicilamina (CVI), cisteina (CVII), N-acetilcistena (CVIII), glutatione (CIX) o suoi esteri, preferibilmente estere etilico o isopropilico:



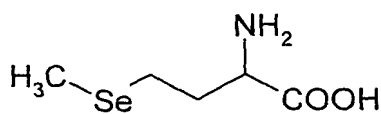
(CI)



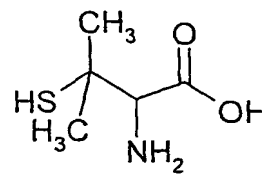
(CII)



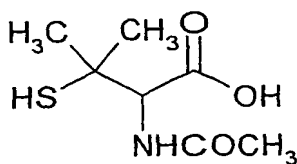
(CIII)



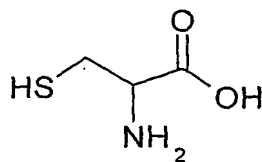
(CIV)



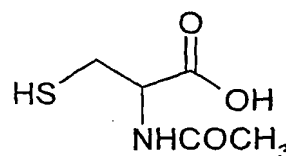
(CV)



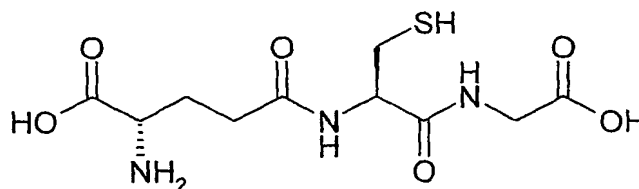
(CVI)



(CVII)



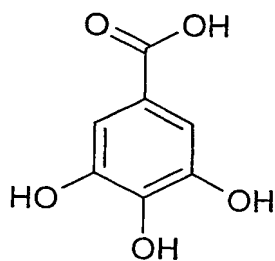
(CVIII)



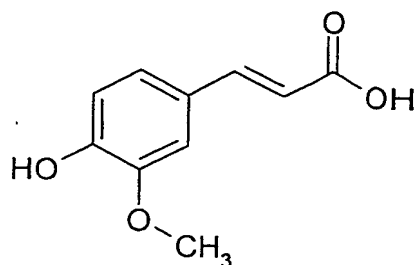
(CIX)

- idrossiacidi, preferibilmente scelti tra i seguenti:
 acido gallico (formula DI), acido ferulico (DII),
 acido gentisico (DIII), acido citrico (DIV), acido
 caffeico (DV), diidrocaffeico (DVI), acido p-
 cumarico (DVII), acido vanillico (DVIII):

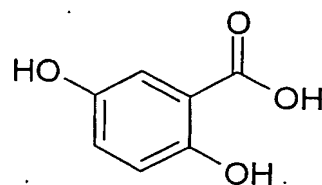




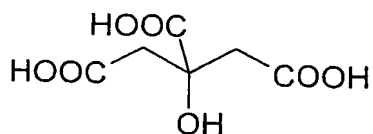
(DI)



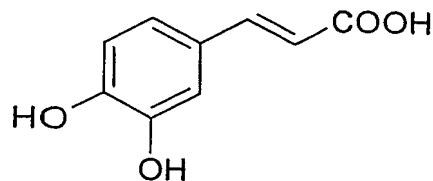
(DII)



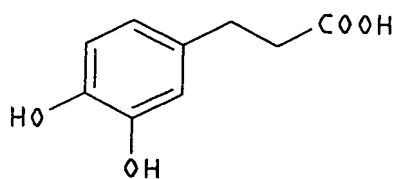
(DIII)



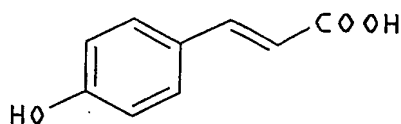
(DIV)



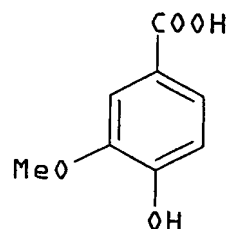
(DV)



(DVI)



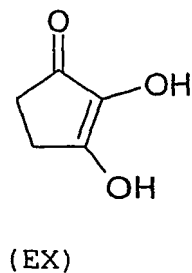
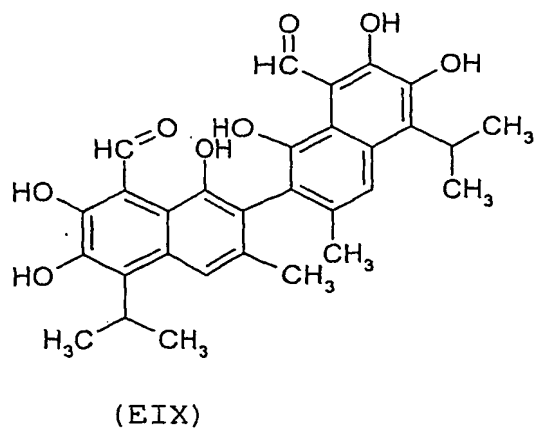
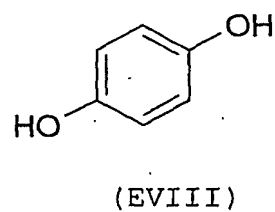
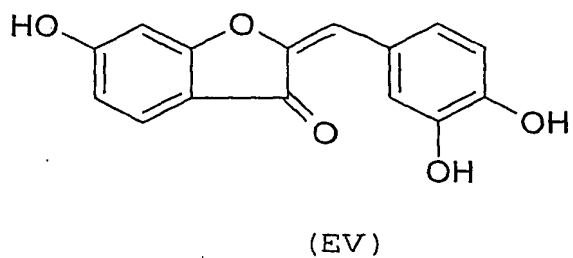
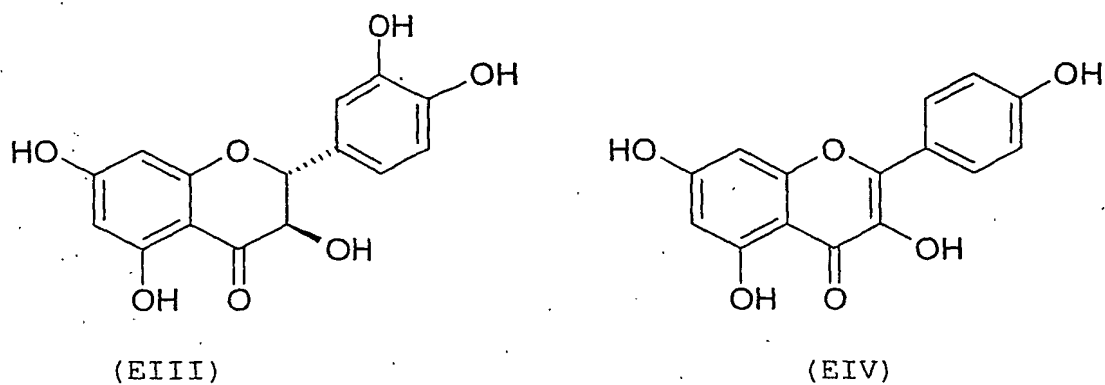
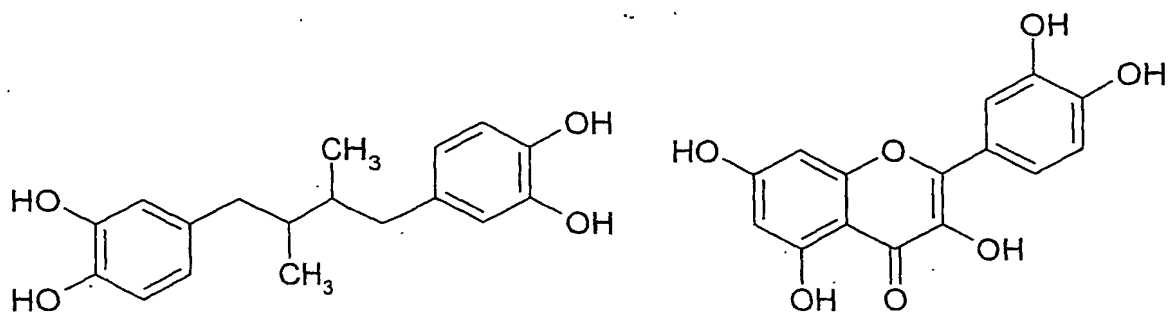
(DVII)

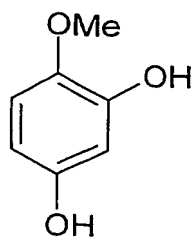


(DVIII)

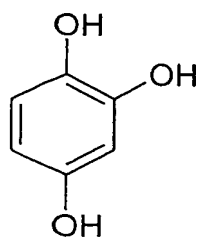
- mono- e polialcooli aromatici ed eterociclici, preferibilmente scelti tra i seguenti: acido nordiidroguaiaretico (EI), quercetina (EII), catechina (EIII), kaempferolo (EIV), sulfuretina (EV), idrochinone (EVIII), gossypol (EIX), acido reductico (EX), metossiidrochinone (EXI), idrossiidrochinone (EXII), propil gallato (EXIII), 3,5-di-ter-butyl-4-idrossibenzil-tioglicollato (EXXIV), allopurinolo (EXXXI); saccarosio (EC), acido ascorbico (ECI) e isoascorbico (ECII) alcool p-cumarico (ECIII), 4-

idrossi-feniletalalcool (ECIV), alcool coniferilico
(ECV) :

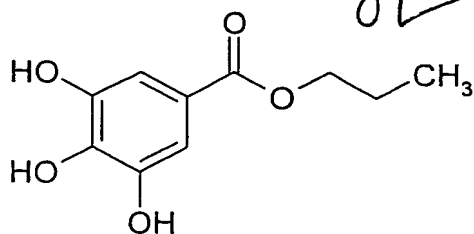




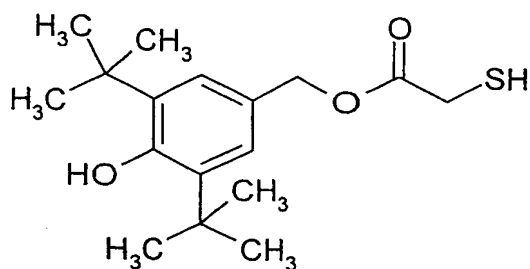
(EXI)



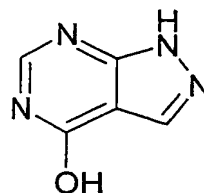
(EXII)



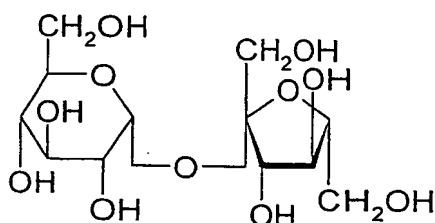
(EXIII)



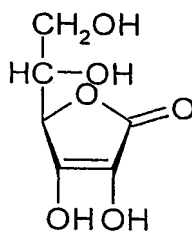
(EXXIV)



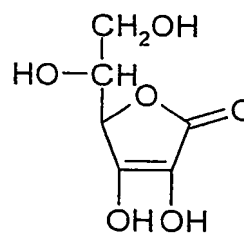
(EXXXI)



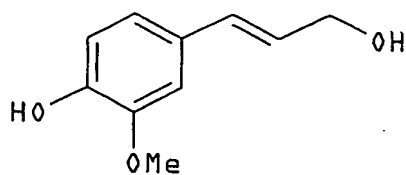
(EC)



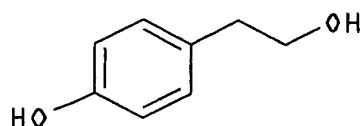
(ECI)



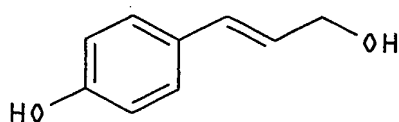
(ECII)



(ECIII)

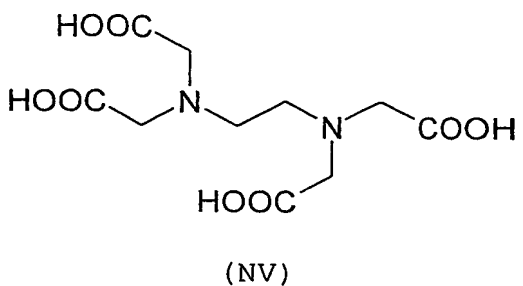


(ECIV)



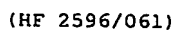
(ECV)

- composti contenenti almeno una funzione acida libera, preferibilmente scelti tra i seguenti: acido 3,3'-tiodipropionico (NI), acido fumarico (NII), acido diidrossimaleico (NIII), acido edetico (NV):



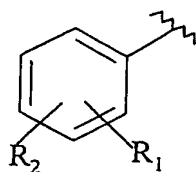
Quando $b_0 = c_0 = 1$ i legami tra il radicale del farmaco e X_2 e tra X_2 e Y possono essere, indipendentemente l'uno dall'altro, di tipo estere, tioestere, amide; quando $b_0 = 0$ e $c_0 = 1$ il legame tra il radicale del farmaco e Y è di tipo estere, tioestere, amide.

Il radicale R dei farmaci antiinfiammatori non steroidei o antiinfiammatori analgesici come sopra definiti è scelto fra i seguenti gruppi:

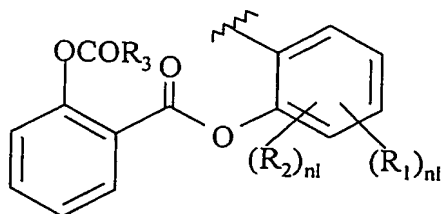


Gruppo I)

Ia)



Ib)



in cui:

R_1 è H oppure $-OCOR_3$; dove R_3 è metile, etile o alchile C_3-C_5 lineare o ramificato, o il residuo di un eterociclo ad un solo anello avente 5 o 6 atomi che può essere aromatico, parzialmente o totalmente idrogenato, contenente uno o più eteroatomi scelti indipendentemente fra O, N e S;

R_2 è idrogeno, idrossi, alogeno, alchile C_1-C_4 , lineare o ramificato quando possibile, alcossile C_1-C_4 , lineare o ramificato quando possibile; un perfluoroalchile C_1-C_4 , lineare o ramificato quando possibile, ad esempio trifluorometile; nitro, ammino, mono- o di- (C_{1-4}) alchilamino;

con la condizione che in formula Ia) R_1 e R_2 non possono essere contemporaneamente H, preferibilmente quando $R_1 = H$ $R_2 = OH$;

preferibilmente nei composti di formula Ia) $T_1 = -CO-$ e:

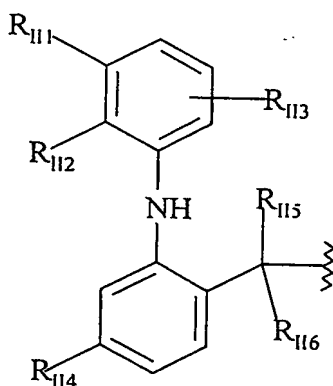
- R_1 = acetossi, preferibilmente in posizione orto rispetto a $-CO-$, R_2 è idrogeno; in questo caso la formula Ia) rappresenta il residuo dell'acido acetilsalicilico;
- $R_1 = H$ $R_2 = OH$, preferibilmente in posizione orto rispetto a $-CO-$, in questo caso la formula Ia) rappresenta il residuo dell'acido salicilico;

in formula Ib) nI è un intero 0 o 1;

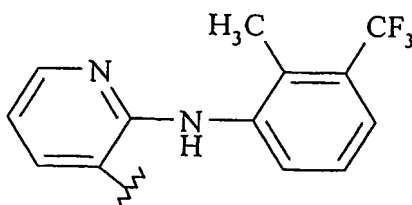
preferibilmente nei composti di formula Ib) $R_3 = CH_3$, $nI = 0$, $T_1 = -CO-$; in questo caso Ib) è il residuo dell'acido acetilsalicilsalicilico;

Gruppo II)

IIa)



IIb)



dove:

R_{115} è H, alchile C_1-C_3 , lineare o ramificato quando possibile;

(HF 2596/061)

R_{II6} ha lo stesso significato di R_{II5} , o quando R_{II5} è H può essere benzile;

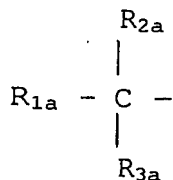
R_{III1} , R_{III2} e R_{III3} possono essere indipendentemente idrogeno, alchile C_1-C_6 lineare o quando possibile ramificato, o alcossi C_1-C_6 , lineare o ramificato quando possibile, o Cl, F, Br;

R_{III4} è R_{III1} o bromo;

preferiti sono i composti in cui R_{III1} , R_{III4} sono idrogeno e R_{III2} e R_{III3} sono cloro in posizione orto rispetto a NH; R_{II5} ed R_{II6} sono H, $T_1 = -CO-$, quando la valenza libera è saturata con OH il composto precursore è noto come diclofenac.

IIb) è il residuo dell'acido 2-[(2-metil-3-(trifluorometil) fenil]amino]-3-piridincarbossilico] quando $T_1 = -CO-$ e la valenza libera è saturata con OH il composto è noto come flunixin;

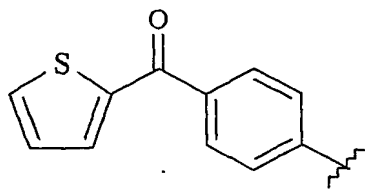
Gruppo III) in cui R è:



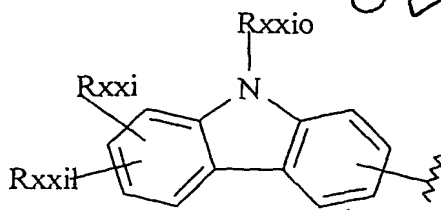
in cui:

R_{2a} ed R_{3a} sono H, alchile o allile C_1-C_{12} , lineare o ramificato quando possibile, sostituito o non, con la condizione che se uno dei due è allile l'altro è H; preferibilmente R_{2a} ed R_{3a} , uguali o diversi, sono H, alchile C_1-C_4 ;

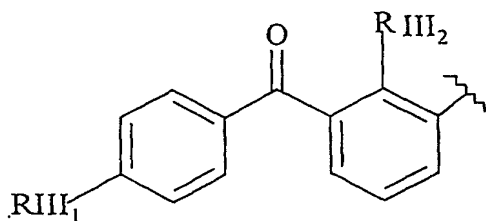
R_{1a} è scelto fra:



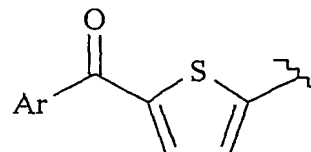
(II)



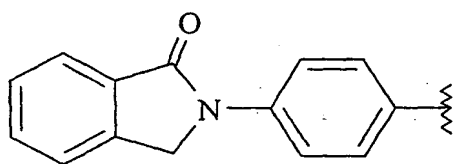
(XXI)



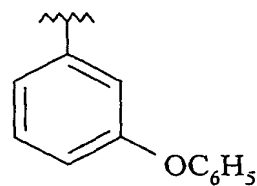
(IV)



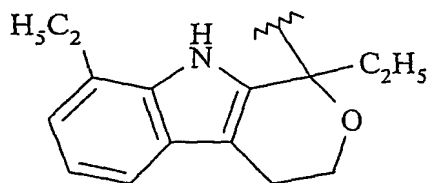
(XXXV)



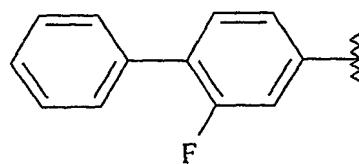
(VI)



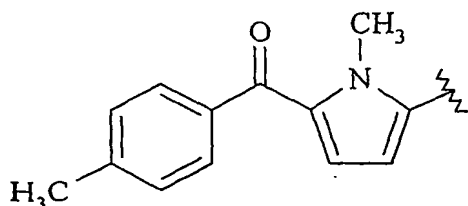
(VII)



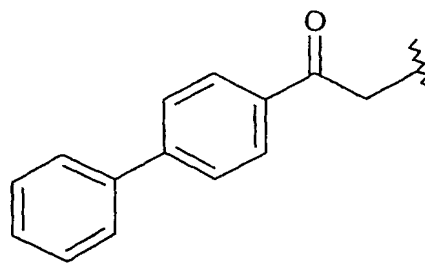
(VIII)



(IX)



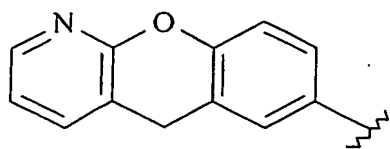
(X)



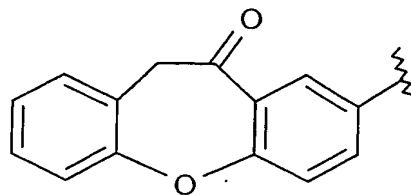
(III)

IIID) R_{1a} corrisponde alle seguenti formule:

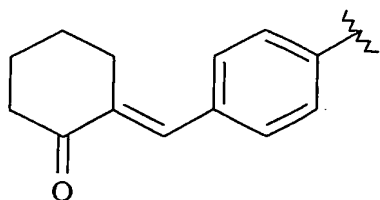




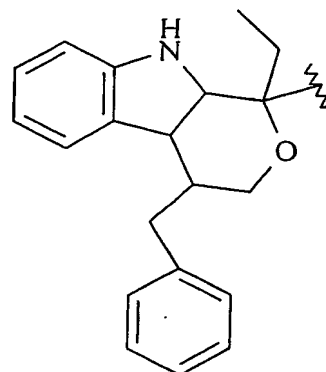
(IIIa)



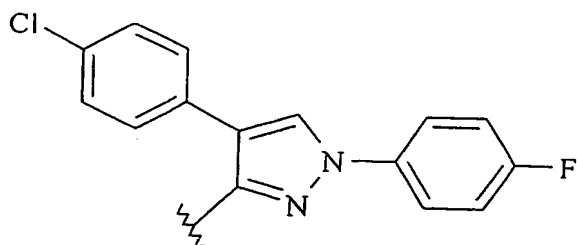
(XXX)



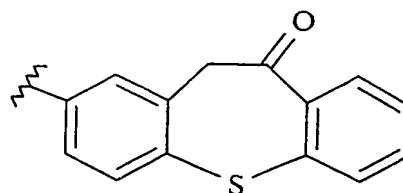
(XXXI)



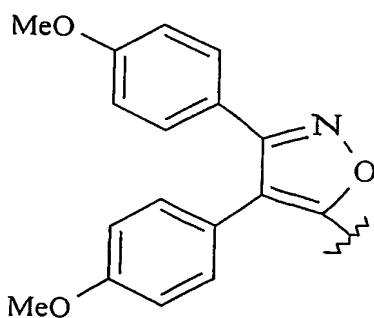
(XXXII)



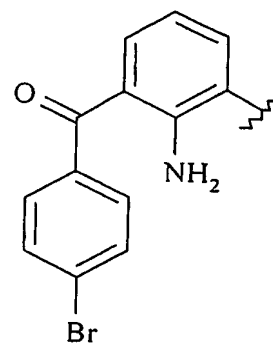
(XXXIII)



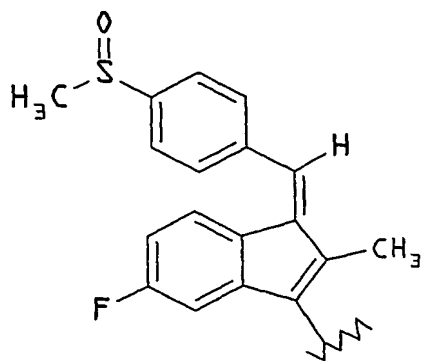
(XXXVI)



(XXXVII)



(XII)



(XXXX)

in cui i significati sono i seguenti:

- quando R_{1a} è come definito nella formula (IV), residuo del Ketoprofen:

R_{III1} è H, SR_{III3} in cui R_{III3} è alchile C_1-C_4 , lineare o ramificato quando possibile;

R_{III2} è H, idrossi;

preferiti sono i composti in cui R_{III1} e R_{III2} sono H, R_{3a} è H, ed R_{2a} è metile, $T_1 = -CO-$;

- quando R_{1a} è come definito nella formula (XXI), residuo del carprofen:

R_{XX10} è H, alchile da 1 a 6 atomi di C lineare o ramificato quando possibile, alcossicarbonile C_1-C_6 legato ad un alchile C_1-C_6 , carbossialchile C_1-C_6 , alcanoile C_1-C_6 , eventualmente sostituito con alogeni, benzile o alobenzile, benzoile o alobenzoile;

R_{XX11} è H, alogeno, idrossi, CN, alchile C_1-C_6 eventualmente contenente gruppi OH, alcossi C_1-C_6 , acetile, benzilossi, SR_{XX12} in cui R_{XX12} è alchile C_1-C_6 ; perfluoroalchile C_1-C_3 ; carbossialchile C_1-C_6 eventualmente contenente

gruppi OH, NO₂, amino; sulfamoile, di-alchil sulfamoile con l'alchile C₁-C₆, o difluoroalchilsulfonile con l'alchile C₁-C₃;

R_{xxi1} è alogeno, CN, alchile C₁-C₆ contenente uno o più gruppi OH, alcossi C₁-C₆, acetile, acetamido, benzilossi, SR_{III3} essendo R_{III3} come sopra definito, perfluoroalchile C₁-C₃, idrossi, carbossialchile C₁-C₆, NO₂, ammino, mono- o di-alchil-ammino C₁-C₆; sulfamoile, di-alchil sulfamoile C₁-C₆, o di-fluoroalchilsulfamoile come sopra definiti; oppure R_{xxi} assieme a R_{xxi1} è un alchilen diossi C₁-C₆; preferiti sono i composti in cui R_{xxio} è H, il ponte di collegamento è in posizione 2, R_{xxi} è H, R_{xxi1} è cloro ed è in posizione para rispetto all'azoto;

R_{3a} è H, R_{2a} è metile e T₁ = -CO-;

- quando R_{1a} è come definito nella formula (XXXV) residuo dell'acido tiaprofenico:

Ar è fenile, idrossifenile eventualmente mono o polisostituito con alogeno, alcanoile e alcossi C₁-C₆, trialchile C₁-C₆, preferibilmente C₁C₃, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile, eteroarile, preferibilmente tienile, furile eventualmente contenente OH, piridile;

i composti preferiti di (XXXV) sono quelli in cui Ar è fenile, R_{3a} è H, R_{2a} è metile e T₁ = -CO-;

- quando R_{1a} è come definito nella formula (II), residuo del suprofen,

di cui è stato indicato il preferito, in cui R_{3a} è H, R_{2a} è metile e $T_1 = -CO-$, come descritto e ottenuto nel brevetto USP 4,035,376 qui incorporato integralmente per riferimento;

- quando R_{1a} è come definito nella formula (VI), R è il residuo di indoprofen quando $T_1 = -CO-$, $R_{2a} = H$ e $R_{3a} = CH_3$; di indobufen quando R_{2a} è uguale ad H e $R_{3a} = C_2H_5$; $T_1 = -CO-$, come descritto e ottenuto secondo il brevetto USP 3,997,669 qui incorporato integralmente per riferimento;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (VIII), R è il residuo di etodolac quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ e $T_1 = -CO-$, come descritto e ottenuto secondo il brevetto USP 3,843,681 qui incorporato integralmente per riferimento;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (VII), R è il residuo di fenoprofen quando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ e $T_1 = -CO-$, come descritto e ottenuto secondo il brevetto USP 3,600,437 qui incorporato integralmente per riferimento;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (III), R è il residuo di fenbufen quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ e $T_1 = -CO-$, come descritto e ottenuto secondo il brevetto USP 3,784,701 qui incorporato integralmente per riferimento;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (IX), R è il residuo di flurbiprofen quando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (X) R è il residuo





duo della tolmetina quando $R_{2a} = R_{3a} = H$, $T_1 = -CO-$, come descritto e ottenuto secondo il brevetto FR 1,574,570 qui incorporato integralmente per riferimento;

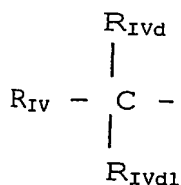
Nel gruppo IIID) R_{1a} corrisponde alle seguenti formule:

- IIIa), quando $R_{2a} = H$ e $R_{3a} = CH_3$ si ottiene il residuo del pranoprofene: acido α -metil-5H-[1]benzopirano-[2,3-b]piridin-7-acetico; nel composto preferito $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$ e nel precursore la valenza libera è saturata con OH;
- (XXX), quando $R_{2a} = H$ e $R_{3a} = CH_3$ si ottiene il residuo del bermoprofen: acido dibenz[b,f]oxepin-2-acetico; nel composto preferito $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$;
- (XXXI), quando $R_{2a} = H$ e $R_{3a} = CH_3$, R é il radicale del composto CS-670: acido 2-[4-(2-oxo-1-cicloesiliden metil) fenil]propionico; il composto preferito ha $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$;
- (XXXII), quando $R_{2a} = R_{3a} = H$, si ottiene il residuo del Pemedolac; quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ $T_1 = -CO-$;
- (XXXIII), quando $R_{2a} = R_{3a} = H$, si ottiene il residuo del pirazolac: derivati dell'acido 4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolico;
i composti preferiti hanno $R_{2a} = R_{3a} = H$, $T_1 = -CO-$;
- (XXXVI), quando $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$ si ottiene il residuo di zaltoprofen; quando il residuo é saturato con un gruppo ossidrilico o amminico, o con la funzione carbossilica

i composti sono noti come dibenzotiepin derivati; nei composti preferiti $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$;

- (XXXVII), quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ si ottiene il residuo del mofezolac: acido 3,4-di(p-metossifenil)isossazol-5-acetico quando il residuo é CH_2-COOH ; nei composti preferiti $R_{2a} = R_{3a} = H$, $T_1 = -CO-$;
- (XII), quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ si ottiene il residuo del bromfenac: acido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)benzeneacetico; i composti preferiti hanno $T_1 = -CO-$, $R_{2a} = R_{3a} = H$;
- (XXXX) quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ si ottiene il residuo del sulindac: acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)-fenil]metilene]-1H-inden-3-acetico; i composti preferiti hanno $T_1 = -CO-$, $R_{2a} = R_{3a} = H$;

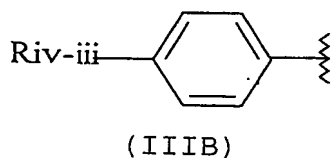
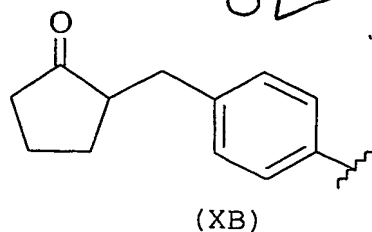
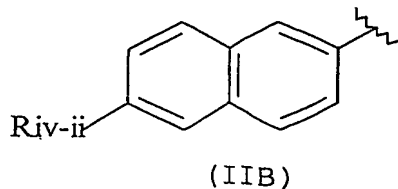
nel gruppo IV) R è



in cui:

R_{IVd} e R_{IVd1} sono almeno uno H e l'altro un alchile da C_1 a C_6 lineare o ramificato quando possibile, preferibilmente C_1-C_2 , o difluoroalchile con l'alchile C_1-C_6 , preferito C_1 , oppure R_{IVd} e R_{IVd1} formano assieme un gruppo metilene;

R_{IV} ha il significato seguente:

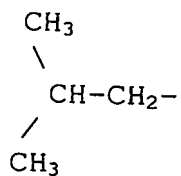


in cui i composti del gruppo IV) hanno i seguenti significati:

- in formula (IIB)
 R_{IV-II} è alchile C_1-C_6 , cicloalchile C_3-C_7 , alcossimetile C_1-C_7 , trifluoroalchile C_1-C_3 , vinile, etinile, alogeno, alcossi C_1-C_6 , difluoroalcossi, con l'alchile C_1-C_7 , alcossimetilossi C_1-C_7 , alchiltiometilossi con l'alchile C_1-C_7 , alchil metiltio con l'alchile C_1-C_7 , ciano, difluorometiltio, fenil- o fenilalchil sostituito con l'alchile C_1-C_8 ; preferibilmente R_{IV-II} è CH_3O- , R_{IVd} è H e R_{IVd1} è CH_3 , ed è noto come residuo del naproxene; $T_1 = -CO-$;
- in formula (XB), di cui è stato indicato il residuo del loxoprofen, descritto in USP 4,161,538 qui incorporato integralmente per riferimento, preferiti sono i composti in cui R_{IVd} è H e R_{IVd1} è CH_3 , ; $T_1 = -CO-$;
- in formula (IIIB):
 R_{IV-III} è un alchile C_2-C_5 , eventualmente ramificato quando possibile, C_2 e C_3 alchilossi, allilossi, fenossi, feniltio, cicloalchile da 5 a 7 atomi di C, eventualmente so-

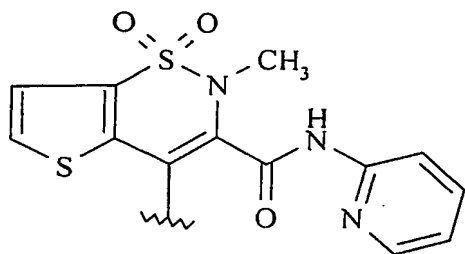
stituito in posizione 1 da un alchile C_1-C_2 ;

preferito è il composto in cui R_{IV-III} è

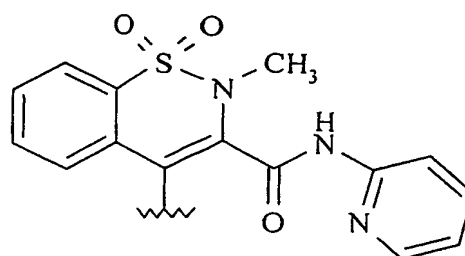


e $R_{IVd} = \text{H}$, R_{IVd1} è CH_3 , composto noto come residuo dell'i-buprofen, $T_1 = -\text{CO}-$;

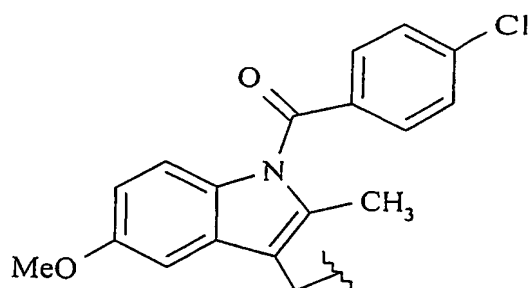
Gruppo V)



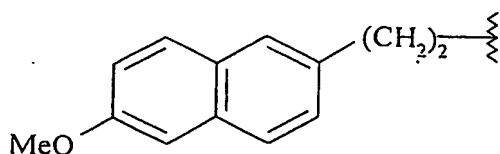
(VIIC)



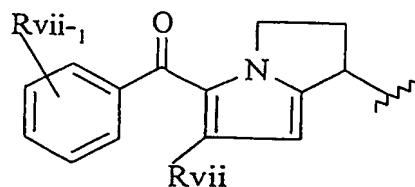
(IXC)



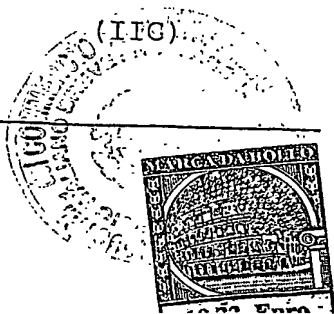
(IVC)



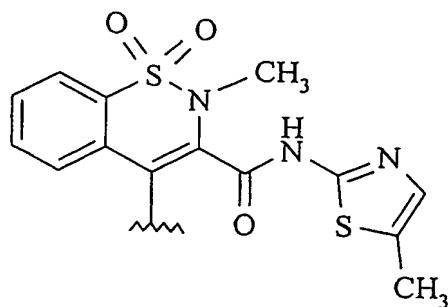
(IIIC)



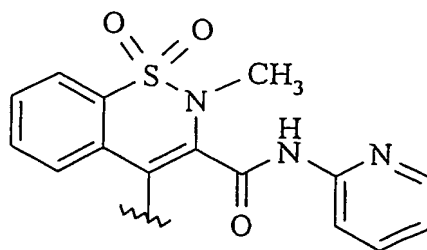
(IIC)



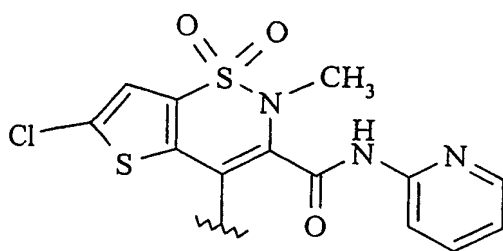
Gruppo VE)



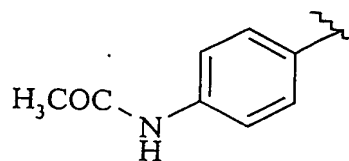
(XC)



(XI)



(XIII)



(XXXXV)

Nel gruppo V), i composti hanno i significati seguenti:

- quando R é la formula (IIC),

R_{VII} è H o un alchile C_1-C_4 lineare o ramificato quando possibile;

R_{VII-1} è R_{VII} , o alcossi C_1-C_4 , lineare o ramificato quando possibile; Cl, F, Br; la posizione di R_{VII-1} essendo orto, oppure meta, oppure para;

preferito è il residuo del Ketorolac, in cui R_{VII} e R_{VII-1} sono H, e $T_1 = -CO-$;

- quando R é la formula (VIIC),

di cui è stato indicato il residuo del tenoxicam, $T_1 = -O-$, come descritto e ottenuto nel brevetto DE 2,537,070



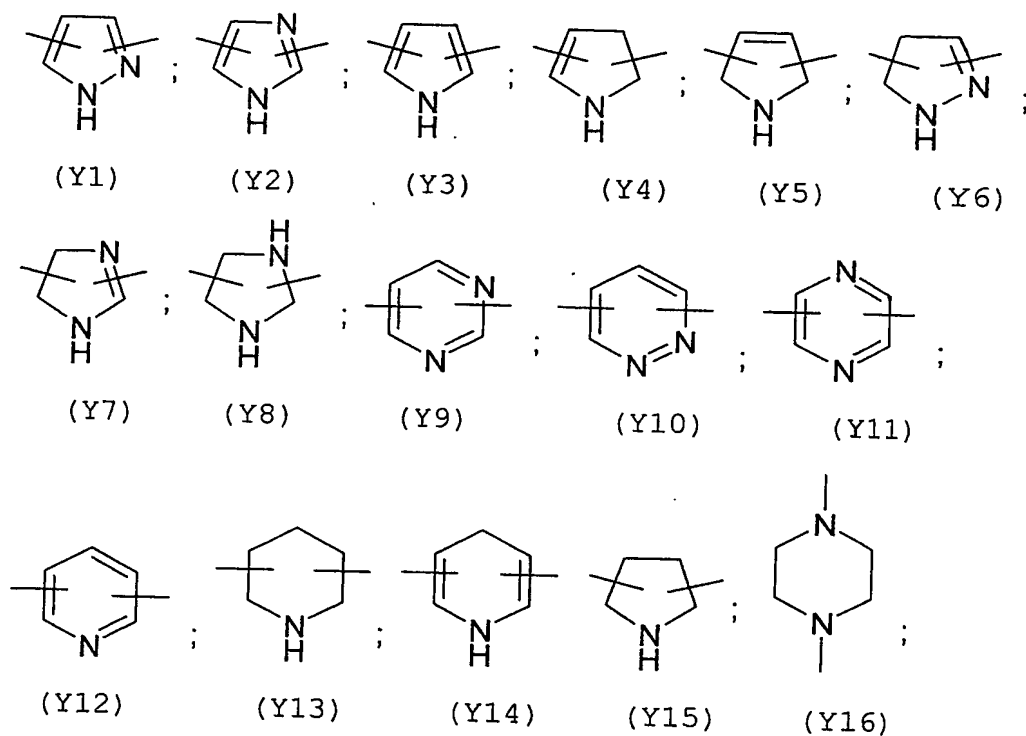
qui incorporato integralmente per riferimento;

- quando R é la formula (IXC),
in cui $T_1 = -O-$, è stato indicato il residuo del piroxicam, come descritto e ottenuto nel brevetto USP 3,591,584 qui incorporato integralmente per riferimento;
- quando R é la formula (IIIC)
in cui $T_1 = -CO-$, di cui è stato indicato il residuo del nabumetone, come descritto e ottenuto nel brevetto USP 4,061,779 qui incorporato integralmente per riferimento;
- quando R é la formula (IVC)
in cui $T_1 = -CO-$, di cui è stato indicato il residuo di indometacina, come descritto e ottenuto nel brevetto USP 3,161,654 qui incorporato integralmente per riferimento;
- quando R é la formula (XC), il residuo X é noto come meloxicam; i composti preferiti sono quelli in cui $T_1 = -CO-$;
- quando R é la formula (XI) il residuo é noto come ampiroxicam quando la terminazione é $-CH(CH_3)OCOC_2H_5$; i composti preferiti hanno $T_1 = -CO-$;
- quando R é la formula (XIII) e la valenza é saturata con H, il residuo deriva dal lornoxicam; i composti preferiti hanno $T_1 = -O-$;
- quando R é la formula (XXXV), $T_1 = -O-$ e la valenza é saturata con H, si ottiene il composto noto come paracetamolo, come descritto e ottenuto nel brevetto USP

2,998,450 qui incorporato integralmente per riferimento.

I composti di formula (I) si possono ottenere come descritto in WO 95/30641, WO 00/61537, WO 01/12584.

Preferibilmente Y^3 è scelto tra i seguenti radicali bivalenti:



Preferiti di Y^3 sono i seguenti: (Y12), avente le due valenze libere nelle posizioni orto rispetto all'atomo di azoto; (Y16) con le due valenze legate ai due eteroatomi, Y1 (pirazolo) 3,5-disostituito; particolarmente preferito è Y16.

I composti secondo la presente invenzione, quando è presente almeno un gruppo funzionale salificabile con acidi, ad esempio un gruppo amminico, possono essere trasformati nei corrispondenti sali. Ad esempio un modo per formare i sali è il seguente: qualora sia presente nella molecola un atomo di azoto basico, si fa reagire in solvente organico come ad esempio acetonitrile, tetraidrofurano con una quantità equimolecolare del corrispondente acido, organico o inorganico.

Esempi di acidi organici sono: acido ossalico, tartarico, maleico, succinico, citrico, acido trifluoroacetico.

Esempi di acidi inorganici sono: acido nitrico, cloridrico, solforico, fosforico.

Quando i composti precursori utilizzabili nella presente invenzione hanno uno o più centri chirali, essi possono essere in forma racemica o come miscele di diastereoisomeri, come singoli enantiomeri o singoli diastereoisomeri; se presentano asimmetria geometrica si possono utilizzare i composti nella forma cis o trans.

I composti oggetto della presente invenzione sono formulati nelle corrispondenti composizioni farmaceutiche, anche a rilascio ritardato, per uso parenterale, orale e topico, come ad esempio sublinguale, inalatorio, suppositorio, transdermico, enema, secondo le tecniche ben note nel ramo, unitamente agli usuali eccipienti; si veda ad esempio il volume "Remington's Pharmaceutical Sciences 15a Ed."



La quantità su base molare del principio attivo in queste formulazioni é in genere la medesima, o inferiore, rispetto a quella del corrispondente farmaco precursore.

Le dosi giornaliere somministrabili sono quelle dei farmaci precursori, o eventualmente inferiori. Le dosi giornaliere dei precursori si possono trovare nelle pubblicazioni del ramo, come ad esempio nel "Physician's Desk Reference".

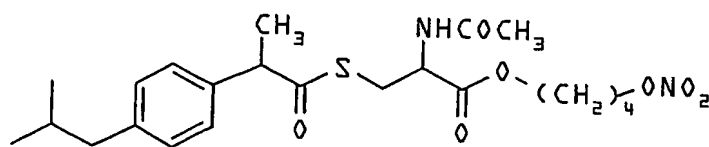
Tra i composti dell'invenzione preferiti sono i seguenti:

Acido 2-acetilossibenzoico-3-nitroossimetil fenil estere (I^c);

Acido 2-fluoro-alfa-metil[1,1'-bifenil]-4-acetico 4-nitroossi butilestere (II^c);

Acido 2-[(2,6-diclorofenil)ammino]benzenacetico 4-nitroossi butil estere (III^c);

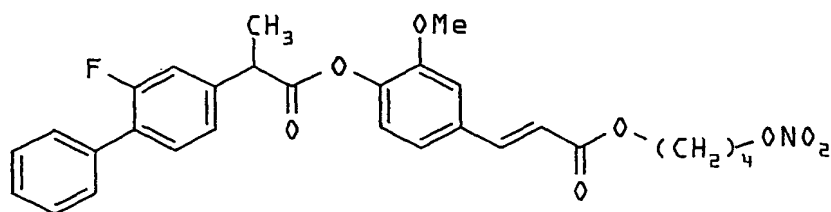
(S)-N-acetil-[alfa-metil-4-(2-metilpropil)benzenacetil] cisteina 4-nitrossibutilestere avente formula:



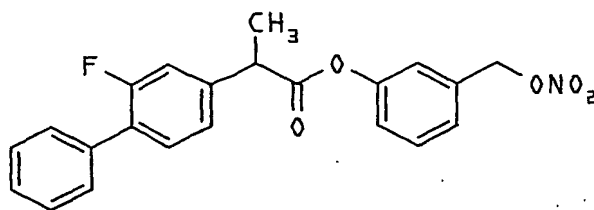
(IV^c)

Acido 4-nitrossibutanoico 4-acetilamminofenilestere (V^c);

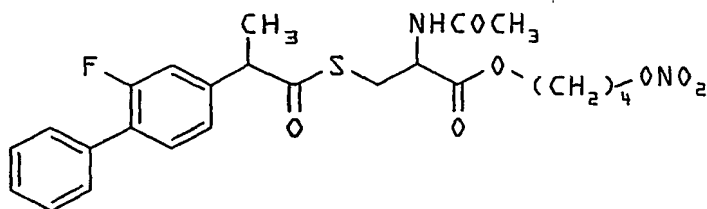
Acido trans-3-[4-[2-fluoro-alfa-metil(1,1'-bifenil)-4-acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(nitroossi)butil estere, avente formula:

(VI^c)

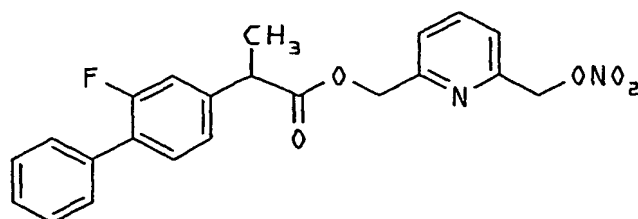
Acido 2-Fluoro-alfa-metil[1,1'-bifenil]-4-acetico 3-(nitroossi metil)fenil estere avente formula:

(VII^c)

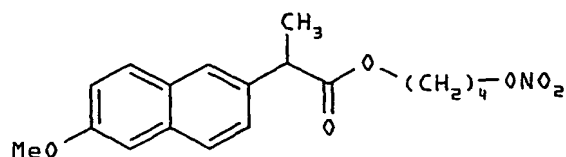
(S)-N-acetil-[2-fluoro-alfa-metil(1,1'-bifenil)-4-acetil] ci- steina 4-(nitroossi)butil estere avente formula:

(VIII^c)

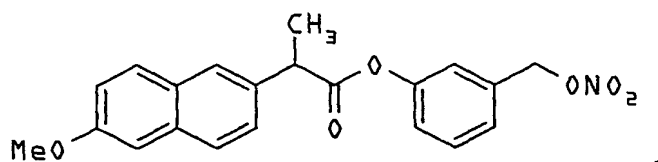
Acido 2-Fluoro-alfa-metil[1,1'-bifenil]-4-acetico 6-(nitroossi metil)-2-metilpiridil estere avente formula:

(XI^c)

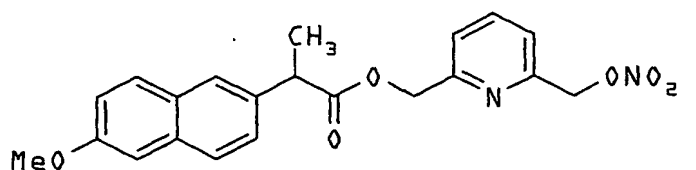
Acido (S)-6-metossi-alfa-metil-2-naftalenacetico 4-(nitroossi)butil estere avente formula:

(X^C);

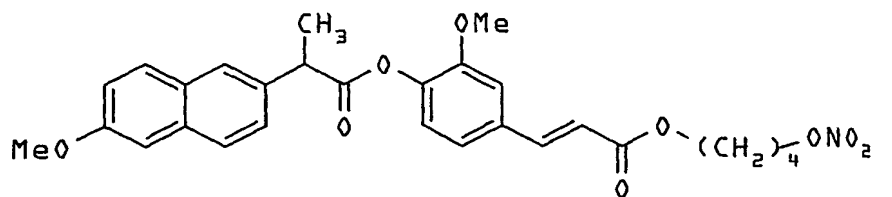
Acido (S)-6-metossi-alfa-metil-2-naftalenacetico 3-(nitroossi metil) fenil estere avente formula:

(XI^C)

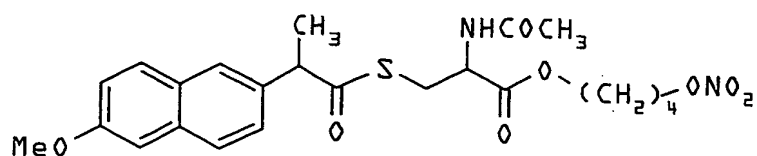
Acido (S)-6-metossi-alfa-metil-2-naftalenacetico 6-(nitro ossimetil)-2-metilpiridil estere avente formula:

(XII^C)

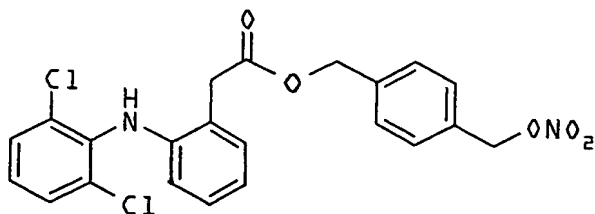
Acido trans-3-[4-[6-metossi-alfa-metil-2-naftalenacetil ossi]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(nitroossi)butil estere avente formula:

(XIII^C)

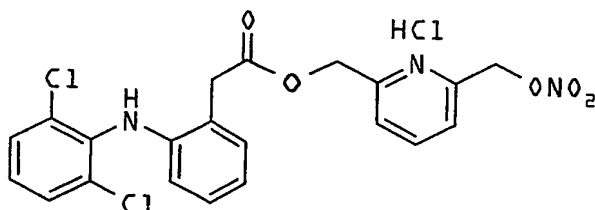
(S,S)-N-acetil-S-(6-metossi-alfa-metil-2-naftaleneacetil) cisteina 4-(nitroossi)butil estere avente formula:

(XIV^c)

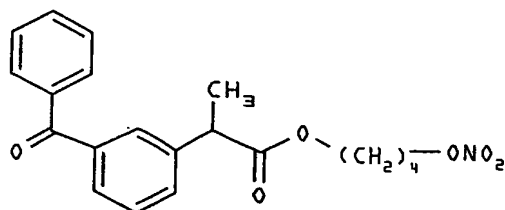
Acido 2-[(2,6-diclorofenil)ammino]benzenacetico 4-(nitro ossi metil)fenilmetil estere avente formula:

(XV^c)

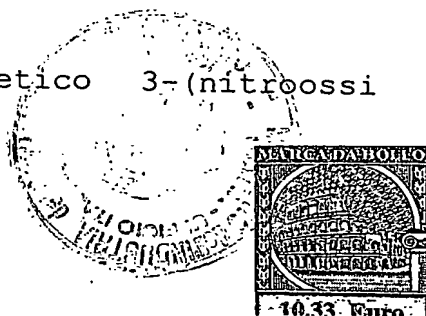
Acido 2-[(2,6-diclorofenil)ammino]benzen acetico 6-(nitro ossi metil)-2-metilpiridil estere cloridrato avente formula:

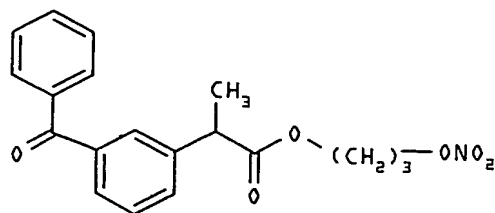
(XVI^c)

Acido (S)-3-benzoil-alfa-metil-benzenacetico 4-(nitroossi butil) estere avente formula:

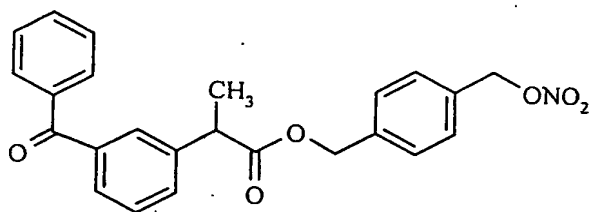
(XVII^c)

Acido (S)-3-benzoil-alfa-metil-benzenacetico 3-(nitroossi propil) estere avente formula:

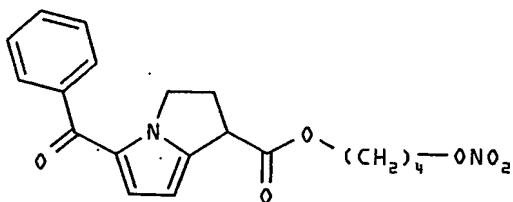


(XVIII^c)

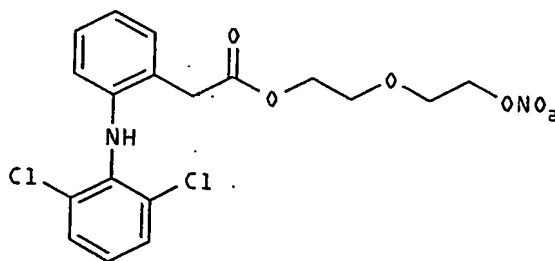
Acido (S)-3-benzoil-alfa-metil-benzenacetico 4-(nitroossi metil) fenilmetil estere avente formula:

(XIX^c)

Acido 5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizine-1-carbossilico 4-(nitroossi)butil estere avente formula:

(XIX^c)

Acido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benzenacetico 5 (nitroossi) etilossietil estere avente formula:

(XX^c)

Risulta sorprendente che i composti dell'invenzione siano

grado di promuovere la formazione del fattore di crescita TGF-beta in quanto è noto che i corrispondenti composti precursori non hanno alcuna efficacia nel ridurre o prevenire il processo di degenerazione della cartilagine nella malattia artritica. Inoltre la Richiedente ha trovato che i composti NSAIDS precursori non hanno effetto sulla formazione di questi fattori di crescita.

Inoltre i composti della presente invenzione non hanno effetti collaterali a livello gastrico e presentano una migliorata tollerabilità epatica rispetto ai precursori. A titolo di esempio, la Richiedente ha dimostrato che il nitrossibutyl estere del paracetamolo ha effetti molto più contenuti sui livelli plasmatici di transaminasi e bilirubina rispetto al precursore paracetamolo.

Pertanto i composti della presente invenzione possono essere utilizzati nella terapia dell'artrite per prevenire la degenerazione della matrice cartilaginea, vale a dire come farmaci curativi e non solo sintomatici, combinata con migliorata tollerabilità generale.

I composti della presente invenzione possono essere utilizzati anche nella terapia dei disturbi del metabolismo osseo, ad esempio disturbi della crescita, caratterizzati da una accelerata perdita del tessuto osseo, come ad esempio nell'anziano.

I seguenti esempi sono a titolo illustrativo e non limi-



tativo dell'invenzione.

ESEMPIO F1

Condrociti sono stati isolati da cartilagine di vitello come descritto in Benya P.D., Biochemistry 1977; 16; 865-872, e usati come colture primarie. Le colture primarie sono state tenute in un medium di coltura DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) (high glucose) contenente siero fetale bovino (10% vol.) e antibiotici a 37°C e in atmosfera di aria/CO₂ (95%/5% vol.) fino a raggiungimento della confluenza delle colture. Un campione di cellule viene tenuto come controllo e non trattato con i composti in esame. Alle altre colture cellulari sono aggiunti i composti in esame alla concentrazione 10⁻⁵ M e le colture così trattate sono state incubate per 24 ore. I composti sono stati preventivamente sciolti in una quantità di DMSO tale che la concentrazione finale nel medium è 0,1%. Il controllo è stato trattato solo con DMSO.

I composti utilizzati sono stati i seguenti:

- Acido 2-acetilossibenzoico-3-nitroossimetil fenil estere (NO-aspirina) preparato come descritto nell'esempio 3 di WO 97/16405.
- Acido 2-fluoro-alfa-metil[1,1'-bifenil]-4-acetico 4-nitroossibutilestere (NO-flurbiprofen), preparato come descritto nell'esempio 1 di WO 94/12463.
- Acido 2-[(2,6-diclorofenil)ammino]benzenacetico 4-nitroossibutil estere (NO-diclofenac), preparato come de-

scritto nell'esempio 1 di WO 94/04484.

- (S)-N-acetil-[alfa-metil-4-(2-metilpropil)benzenacetil] cisteina 4-nitrossibutilestere (NO-ibuprofen), preparato come descritto nell'esempio 2 di WO 00/6137.
- Acido 4-nitrossibutanoico 4-acetilamminofenilestere (NO-paracetamolo), preparato come descritto nell'esempio 1 di WO 01/12584.

Sono stati contemporaneamente testati i seguenti composti precursori: aspirina e flurbiprofen.

Al termine le cellule sono state lavate per 3 volte con un medium privo di siero e additivato con BSA (albumina di siero bovino, 200 µg/ml) rispettivamente per 5, 30 e 60 minuti e quindi incubate in un medium privo di siero (1 ml) per altre 6 ore. Il medium equilibrato (condizionato) è stato raccolto, centrifugato e conservato a -70°C fino all'uso.

Prima dell'esperimento, 0,5 ml di supernatante di coltura cellulare sono stati acidificati con HCl (0,1 ml, 1 N) e incubati a temperatura ambiente per 10 min, quindi neutralizzati con NaOH/HEPES (0,1 ml NaOH 1,2N / 0,5 M).

Linee di colture cellulari CCL-64 in stato proliferativo sono state preparate come descritto in Jennings J. C., J. Cell. Physiol. 1988, 137, 167-72, seminando 2×10^4 cellule/pozzetto e incubando in presenza di FCS-medium (10% vol.).

Dopo 24 ore le cellule sono state lavate con medium privo di siero e incubate per 24 ore, rispettivamente, con 0,5 ml di



medium di condrociti condizionato, preparato come sopra descritto, e con concentrazioni crescenti di TGF- β 1 per determinare una curva di riferimento di inibizione della crescita cellulare, in quanto la crescita di queste linee cellulari viene inibita dalla presenza di TGF- β 1.

Alla ventesima ora alle colture è stata aggiunta ^3H -timidina (0,5 $\mu\text{Ci/ml}$), marker della proliferazione cellulare che viene incorporato nel DNA delle nuove cellule. Le colture sono state quindi incubate per 4 ore.

Al termine le cellule sono state fissate con acido tricloroacetico 5% v/v a freddo (5°C), lavate con la stessa soluzione e sciolte in NaOH (0,1 N). Sulle cellule è stato effettuato il conteggio in scintilligrafia liquida per misurare la timidina marcata incorporata nei campioni e negli standard trattati con quantità crescenti di TGF- β 1. Dalla quantità di timidina incorporata si può quindi risalire alla quantità di TGF- β 1. I dati riportati in Tabella 1 sono espressi come percentuale di TGF β 1 prodotto nei campioni trattati con i composti testati, rispetto al controllo non trattato. I dati indicano che i composti testati inducono nei condrociti un rilevante aumento della produzione di TGF β 1 rispetto ai controlli non trattati e ai composti precursori, e che quindi i composti della presente invenzione possono essere utilizzati per prevenire o ridurre la degradazione del tessuto articolare.

ESEMPIO F2

Tollerabilità epatico di paracetamolo v. il corrispondente nitrossibutilestere

Il nitrossibutilestere del paracetamolo (NO-paracetamolo) è stato preparato come descritto nell'esempio F1.

Gruppi di n. 10 ratti sono stati trattati i.p. con NO-paracetamolo (1,4 g/Kg i.p.) o con paracetamolo (1,16 g/Kg) o con il veicolo (0,9% w/v NaCl contenente 20% v/v di tween-20) (gruppo controllo).

Dopo 6 ore dalla somministrazione gli animali sono stati sacrificati, il sangue è stato raccolto ed il plasma analizzato per determinare le concentrazioni di aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) e di bilirubina. I risultati sono riportati in Tabella 2 e sono stati espressi in percentuale rispetto ai valori ottenuti nel gruppo controllo (100%).

I risultati dimostrano che la somministrazione di paracetamolo induce danno epatico in quanto si ha un aumento dei valori di transaminasi e di bilirubina rispetto ai controlli.

La somministrazione di NO-paracetamolo non induce aumento di ALT mentre i livelli plasmatici di AST e bilirubina sono molto inferiori a quelli dei gruppi trattati con paracetamolo, e come ordine di grandezza paragonabili a quelli dei controlli.

02

Tabella 1

Stimolazione della produzione di TGF β 1 in colture cellulari di condrociti a cui sono stati addizionati i composti sotto elencati. I risultati sono espressi come percentuale di TGF β 1 prodotto nei campioni trattati rispetto al controllo non trattato.

Composto	% di TGF β 1 prodotto
Controlli	100
NO-Aspirina	600
Aspirina (cfr)	150
NO-Flurbiprofene	650
Flurbiprofen (cfr)	120
NO-Diclofenac	550
NO-Ibuprofen	700
NO-Paracetamolo	350

Tabella 2

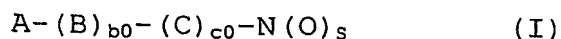
Valutazione della tollerabilità epatica (AST, ALT e concentrazione di bilirubina) a seguito della somministrazione a ratti di NO-paracetamolo e paracetamolo. I valori riportati sono espressi come % rispetto a quelli dei controlli			
Trattamento	AST %	ALT %	Bilirubina %
Veicolo	100	100	100
Paracetamolo (cfr)	330	171	200
NO-paracetamolo	160	57	136





RIVENDICAZIONI

1. Uso per la preparazione di farmaci per la terapia dell'artrite di composti o loro sali aventi la seguente formula generale:



o loro sali, in cui:

s è un intero ed è uguale a 1 o 2, preferibilmente 2;

c0 è un intero ed è 0 oppure 1;

b0 è un intero ed è 0 oppure 1; con la condizione che almeno uno fra c0 e b0 è diverso da zero;

A = R-T₁-, in cui

R- è il radicale di un farmaco precursore antiinfiammatorio non steroideo escludendo i composti a struttura 2-oxo-1H-indolica, oppure il radicale di un farmaco antiinfiammatorio non steroideo/analgesico;

T₁ = (CO)_t oppure (X)_{t'}, dove X = -O-, -S-, -N(R_{1c})-, R_{1c} è H oppure un alchile lineare o ramificato C₁-C₅, t e t' sono interi ed uguali a zero oppure 1, con la condizione che t = 1 quando t' = 0; t = 0 quando t' = 1;

B = -T_B-X₂-T_{BI}- in cui

T_B e T_{BI} sono uguali o diversi;

T_B = (CO) quando la funzione reattiva nel farmaco precursore è -OH oppure -NH(R_{1c}); T_B = X, come sopra

definito, quando la funzione reattiva nel farmaco precursore é -COOH;

$T_{BI} = (CO)_{tx}$ oppure $(X)_{txx}$, in cui tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tx = 1$ quando $txx = 0$, $tx = 0$ quando $txx = 1$; X é come sopra definito;

X_2 é un pontante bivalente come sotto definito;

C é il radicale bivalente $-T_c-Y-$ in cui

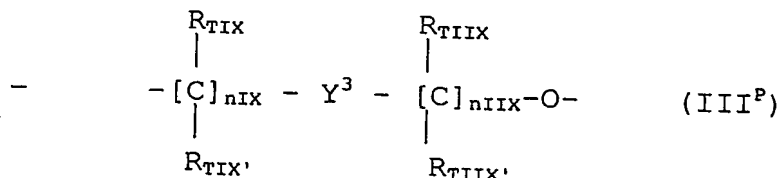
quando $b0 = c0 = 1$: $T_c = (CO)$ quando $tx = 0$, $T_c = X$ quando $txx = 0$, essendo X come sopra definito;

quando $b0 = 0$: $T_c = (CO)$ quando $t = 0$, $T_c = X$ quando $t' = 0$, essendo X come sopra definito;

quando $c0 = 0$: $tx = 0$, $T_{BI} = X = -O-$.

Y é:

Y_p :



in cui:

nIX é un intero da 0 a 10, preferibilmente da 1 a 3;

$nIIX$ é un intero da 1 a 10, preferibilmente da 1 a 3;

R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$, uguali o diversi tra loro sono H oppure alchile lineare o ramificato C_1-C_4 ; pre-

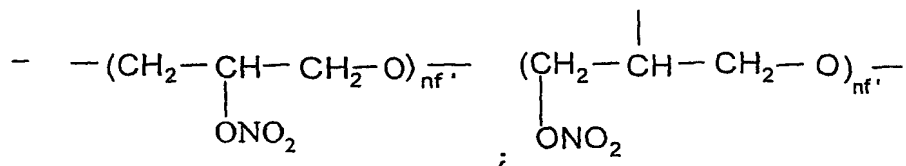
preferibilmente R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIX} , $R_{TIX'}$ sono H.

Y^3 è un anello eterociclico contenente uno o due atomi di azoto, saturo, insaturo o aromatico, a 5 o 6 atomi,

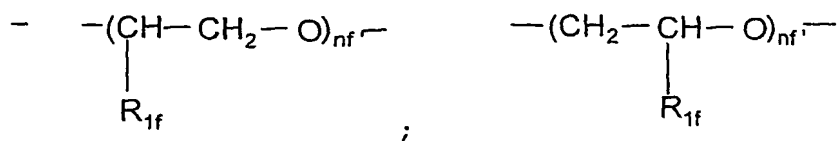
oppure Y può essere:

Y_0 , scelto tra i seguenti:

- un gruppo alchilenossi $-R'O-$ in cui R' è C_1-C_{20} lineare o ramificato quando possibile, avente preferibilmente da 2 a 6 atomi di carbonio, oppure un cicloalchilene avente da 5 a 7 atomi di carbonio, nell'anello cicloalchilenico uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti da eteroatomi, l'anello può avere catene laterali di tipo R' , essendo R' come sopra definito; oppure uno dei seguenti gruppi:



in cui nf' è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 1 a 4;



in cui $R_{1f} = H, CH_3$ e nf' è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 1 a 4;

$$\text{---}(\text{CH}_2)_{n_3}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_{n_3}\text{---O---}$$
$$\text{---} \begin{array}{c} | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{COOH} \end{array} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_2)_{n_3'} \text{--- O ---} \\ \text{---} (\text{CH}_2)_{n_3} \text{---} \end{array}$$

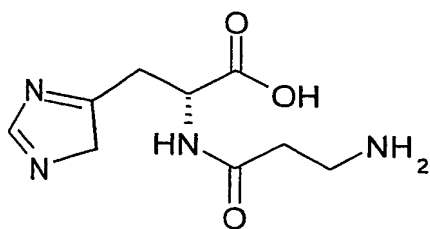
- amminoacidi,
- idrossiacidi,
- mono- e polialcoli aromatici ed eterociclici,



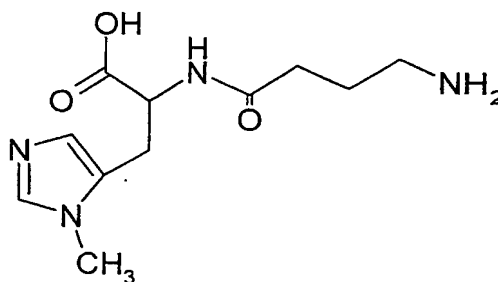
- composti contenenti almeno una funzione acida libera.

2. Uso secondo la rivendicazione 1 in cui il precursore di B è scelto tra i seguenti:

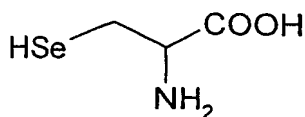
- amminoacidi scelti tra i seguenti: L-carnosina (formula CI), anserina (CII), selenocisteina (CIII), selenometionina (CIV), penicilamina (CV), N-acetilpenicilamina (CVI), cisteina (CVII), N-acetilcistena (CVIII), glutathione (CIX) o suoi esteri, preferibilmente estere etilico o isopropilico:



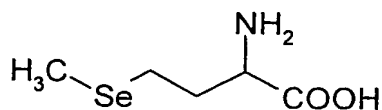
(CI)



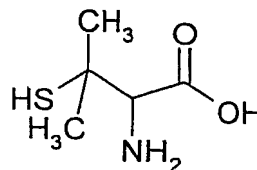
(CII)



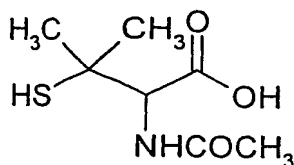
(CIII)



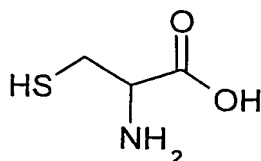
(CIV)



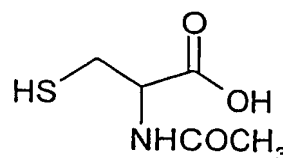
(CV)



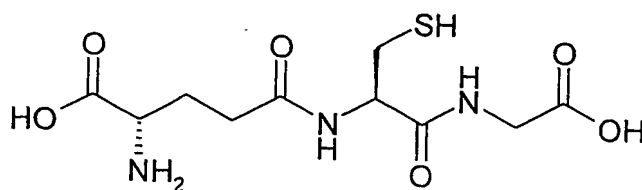
(CVI)



(CVII)



(CVIII)

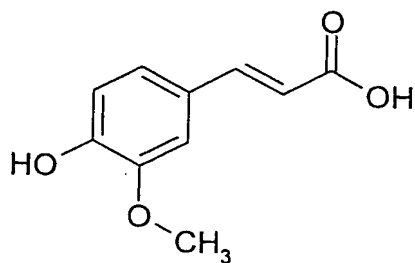


(CIX)

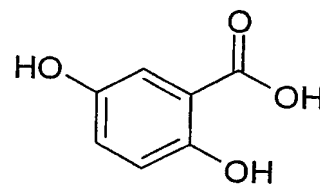
- idrossiacidi, scelti tra i seguenti: acido gallico (formula DI), acido ferulico (DII), acido gentisico (DIII), acido citrico (DIV), acido caffeico (DV), diidrocaffeico (DVI), acido p-cumarico (DVII), acido vanillico (DVIII):



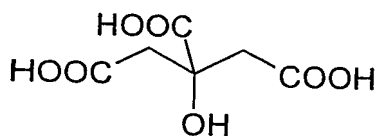
(DI)



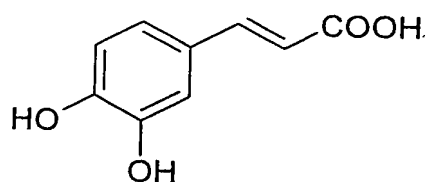
(DII)



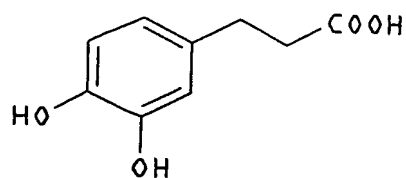
(DIII)



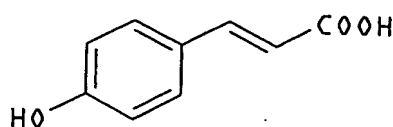
(DIV)



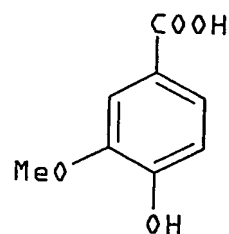
(DV)



(DVI)

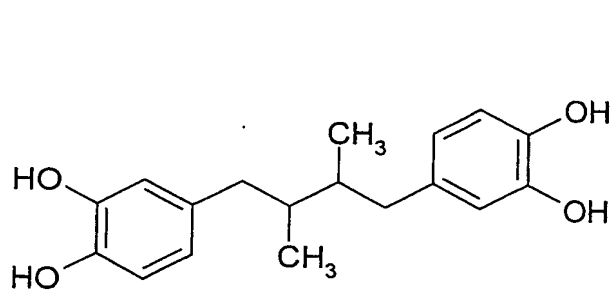


(DVII)

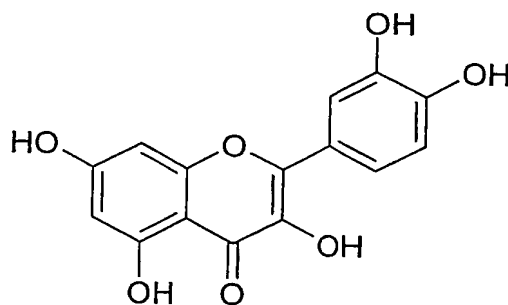


(DVIII)

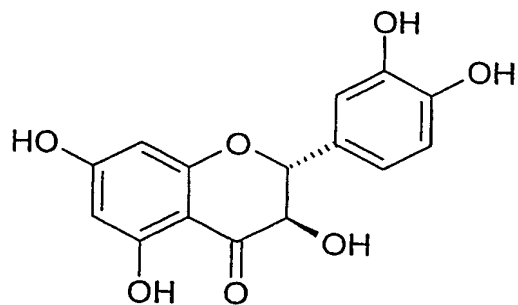
- mono- e polialcool aromatici ed eterociclici, scelti tra i seguenti: acido nordiidroguaiaretico (EI), quercetina (EII), catechina (EIIII), kaempferolo (EIV), sulfuretina (EV), idrochinone (EVIII), gossypol (EIX), acido reductico (EX), metossiidrochinone (EXI), idrossiidrochinone (EXII), propil gallato (EXIII), 3,5-di-ter-butyl-4-idrossibenzil-tioglicollato (EXXIV), allopurinolo (EXXXI); saccarosio (EC), acido ascorbico (ECI) e isoascorbico (ECII) alcool p-cumarico (ECIII), 4-idrossi-feniletalalcool (ECIV), alcool coniferilico (ECV):



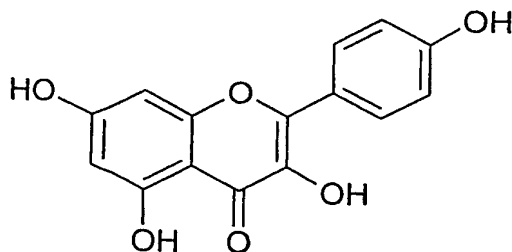
(EI)



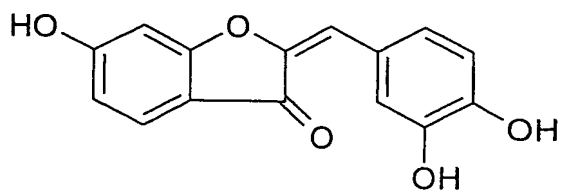
(EII)



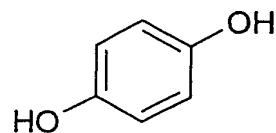
(EIIII)



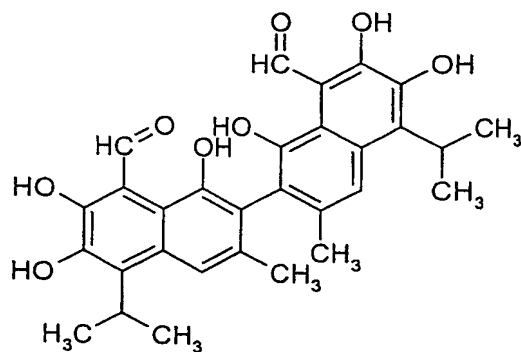
(EIV)



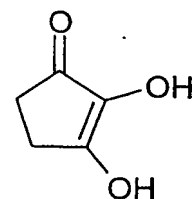
(EV)



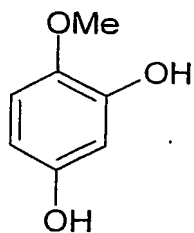
(EVIII)



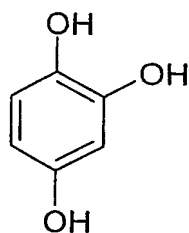
(EIX)



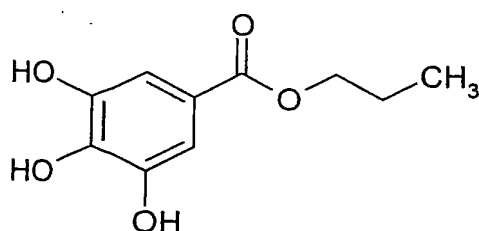
(EX)



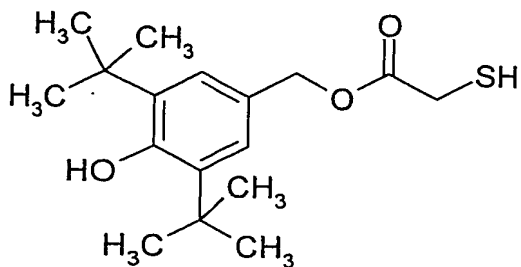
(EXI)



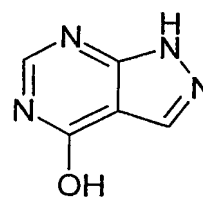
(EXII)



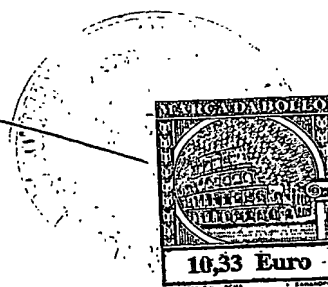
(EXIII)

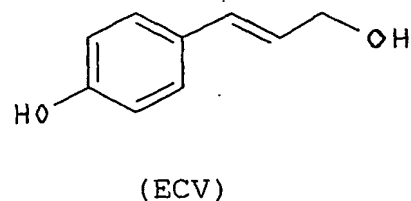
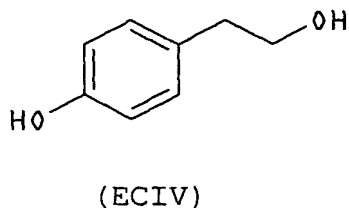
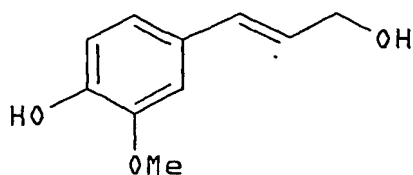
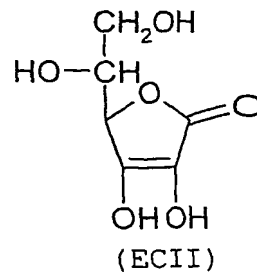
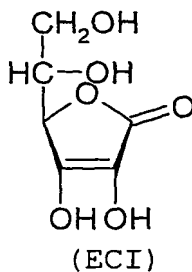
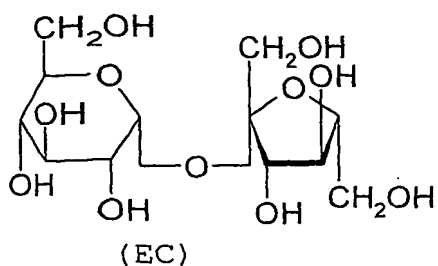


(EXXIV)

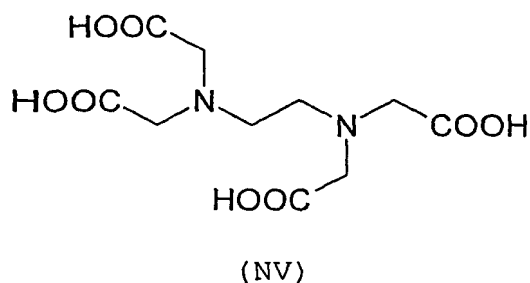
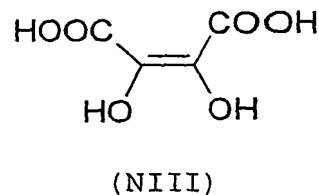
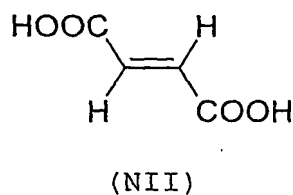
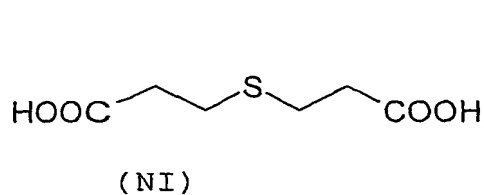


(EXXXI)





- composti contenenti almeno una funzione acida libera, scelti tra i seguenti: acido 3,3'-tiodipropionico (NI), acido fumarico (NII), acido diidrossimalico (NIII), acido edetico (NV):



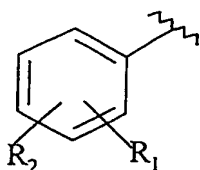
3. Uso secondo le rivendicazioni 1-2 in cui nei composti di formula (I) quando $b_0 = c_0 = 1$, i legami tra il radicale del farmaco e X_2 e tra X_2 e Y sono, indipendentemente l'uno dall'altro, di tipo estere, tioestere, amide;

quando $b_0 = 0$ e $c_0 = 1$ il legame tra il radicale del farmaco e Y è di tipo estere, tioestere, amide.

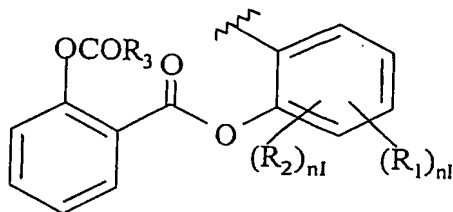
4. Uso secondo le rivendicazioni 1-3 in cui il radicale R è scelto fra i seguenti gruppi:

Gruppo I)

Ia)



Ib)



in cui:

R_1 è H oppure $-OCOR_3$; dove R_3 è metile, etile o alchile C_3-C_5 , lineare o ramificato, o il residuo di un eterociclo ad un solo anello avente 5 o 6 atomi parzialmente o totalmente idrogenato, oppure aromatico, contenente uno o più etero-atomi scelti indipendentemente fra O, N e S;
 R_2 è idrogeno, idrossi, alogeno, alchile C_1-C_4 , lineare o ramificato, alcossile C_1-C_4 , lineare o ramificato; un perfluoroalchile C_1-C_4 , lineare o ramificato, ad esempio trifluorometile; nitro, ammino, mono- o di- (C_{1-4}) alchilamino;

con la condizione che in formula Ia) R_1 e R_2 non sono contemporaneamente H; preferibilmente quando $R_1 = H$ $R_2 = OH$;

preferibilmente nei composti di formula Ia) $T_1 = -CO-$ e:

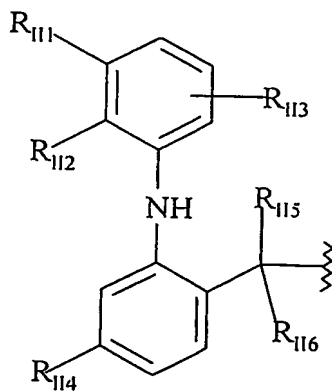
- $R_1 =$ acetossi, preferibilmente in posizione orto rispetto a $-CO-$, R_2 è idrogeno; in questo caso la formula Ia) rappresenta il residuo dell'acido acetilsalicilico;
- $R_1 = H$ $R_2 = OH$, preferibilmente in posizione orto rispetto a $-CO-$, in questo caso la formula Ia) rappresenta il residuo dell'acido salicilico;

in formula Ib) nI è un intero 0 o 1;

preferibilmente nei composti di formula Ib) $R_3 = CH_3$, $nI = 0$, $T_1 = -CO-$; in questo caso Ib) è il residuo dell'acido acetilsalicilsalicilico;

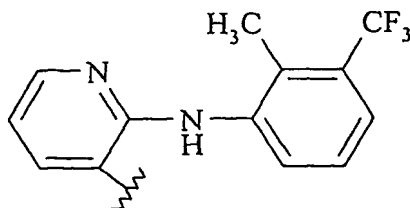
Gruppo II)

IIa)





IIb)



dove:

R_{II5} è H, alchile C_1-C_3 , lineare o ramificato quando possibile;

R_{II6} ha lo stesso significato di R_{II5} , o quando R_{II5} è H è benzile;

R_{III1} , R_{III2} e R_{III3} sono indipendentemente idrogeno, alchile C_1-C_6 lineare o ramificato, o alcossi C_1-C_6 , lineare o ramificato, o Cl, F, Br;

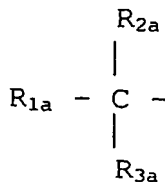
R_{II4} è R_{III1} o bromo;

preferiti sono i composti in cui R_{III1} , R_{II4} sono idrogeno e R_{III2} e R_{III3} sono cloro in posizione orto rispetto a NH; R_{II5} ed R_{II6} sono H, $T_1 = -CO-$, quando la valenza libera è saturata con OH il composto precursore è noto come diclofenac.

IIb) è il residuo dell'acido 2-[(2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridincarbossilico] quando $T_1 = -CO-$ e la valenza libera è saturata con OH il composto è noto come flunixin;

Gruppo III) in cui R è:

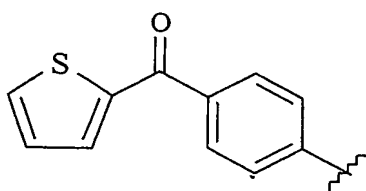




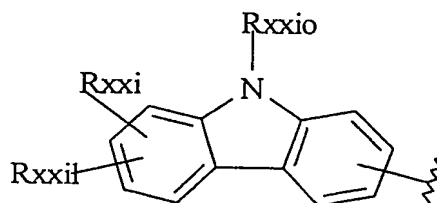
in cui:

R_{2a} ed R_{3a} sono H, alchile o allile C_1-C_{12} , lineare o ramificato, sostituito o non, con la condizione che se uno dei due è allile l'altro è H; preferibilmente R_{2a} ed R_{3a} , uguali o diversi, sono H, alchile C_1-C_4 ;

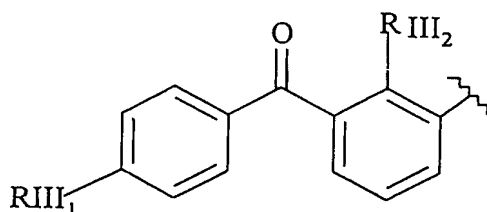
R_{1a} è scelto fra:



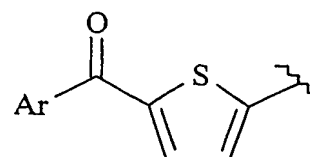
(II)



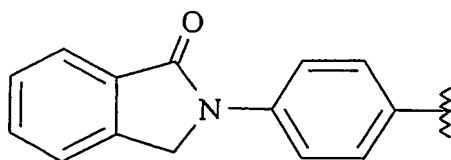
(XXI)



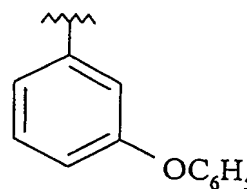
(IV)



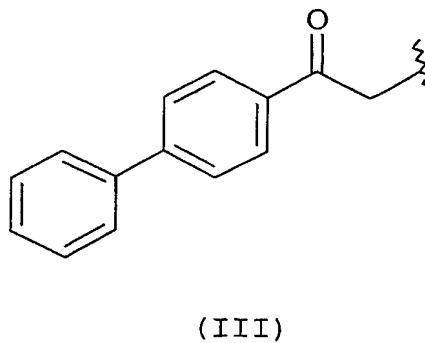
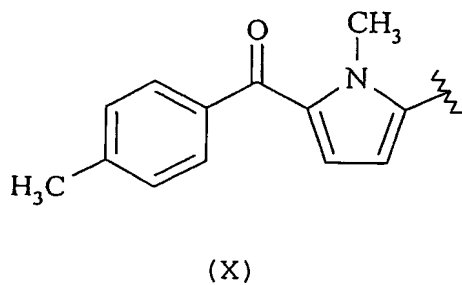
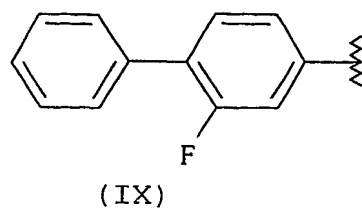
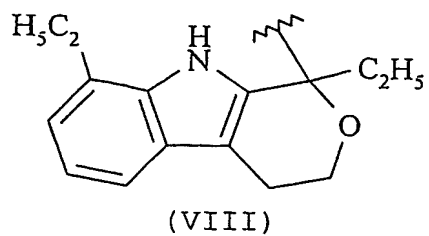
(XXXV)



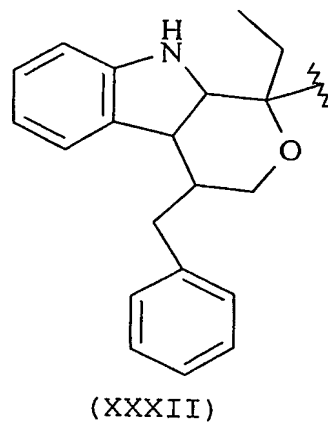
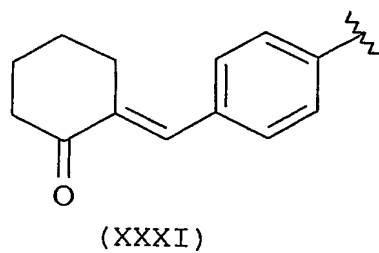
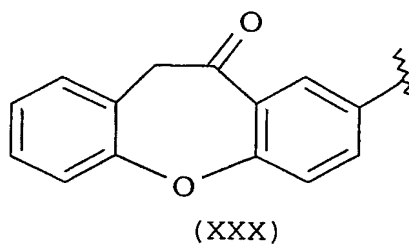
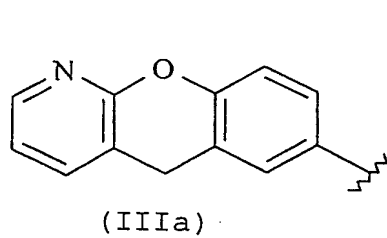
(VI)

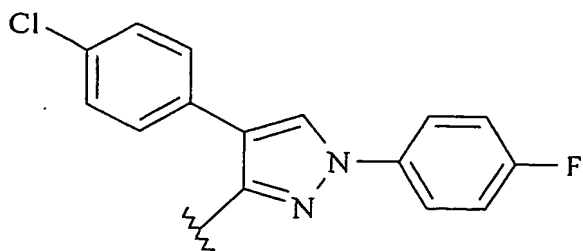


(VII)

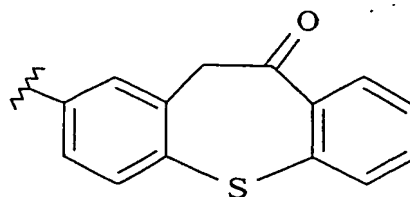


IIID) R_{1a} corrisponde alle seguenti formule:

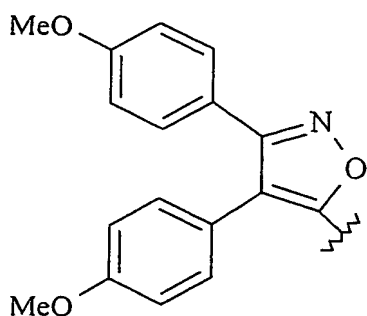




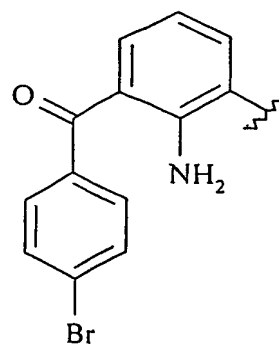
(XXXIII)



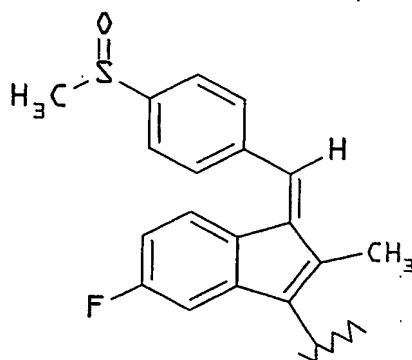
(XXXVI)



(XXXVII)



(XII)



(XXXX)

in cui i significati sono i seguenti:

- quando R_{1a} è come definito nella formula (IV), residuo del Ketoprofen:

R_{III1} è H, SR_{III3} in cui R_{III3} è alchile C_1-C_4 , lineare o ramificato;

R_{III2} è H, idrossi;

preferiti sono i composti in cui R_{III1} e R_{III2} sono H,

R_{3a} è H, ed R_{2a} è metile, $T_1 = -CO-$;



- quando R_{1a} è come definito nella formula (XXI), residuo del carprofen:

R_{xxio} è H, alchile da 1 a 6 atomi di C lineare o ramificato, alcossicarbonile C_1-C_6 legato ad un alchile C_1-C_6 , carbossialchile C_1-C_6 , alcanoile C_1-C_6 , eventualmente sostituito con alogeni, benzile o alobenzile, benzoile o alobenzoile;

R_{xxi} è H, alogeno, idrossi, CN, alchile C_1-C_6 contenente o non contenente gruppi OH, alcossi C_1-C_6 , acetile, benzilossi, SR_{xxi2} in cui R_{xxi2} è alchile C_1-C_6 ; perfluoroalchile C_1-C_3 ; carbossialchile C_1-C_6 contenente o non contenente gruppi OH, NO_2 , amino; sulfamoile, di-alchil sulfamoile con l'alchile C_1-C_6 , o difluoroalchilsulfonile con l'alchile C_1-C_3 ;

R_{xxil} è alogeno, CN, alchile C_1-C_6 contenente uno o più gruppi OH, alcossi C_1-C_6 , acetile, acetamido, benzilossi, SR_{III3} essendo R_{III3} come sopra definito, perfluoroalchile C_1-C_3 , idrossi, carbossialchile C_1-C_6 , NO_2 , ammino, mono- o di-alchil-ammino C_1-C_6 ; sulfamoile, di-alchil sulfamoile C_1-C_6 , o di-fluoroalchilsulfamoile come sopra definiti; oppure R_{xxi} assieme a R_{xxil} è un alchilen-diossi C_1-C_6 ;

preferiti sono i composti in cui R_{xxio} è H, il ponte di collegamento è in posizione 2, R_{xxi} è H, R_{xxil} è cloro ed è in posizione para rispetto all'azoto;





R_{3a} è H, R_{2a} è metile e $T_1 = -CO-$;

- quando R_{1a} è come definito nella formula (XXXV) residuo dell'acido tiaprofenico:

Ar è fenile, idrossifenile eventualmente mono o polisostituito con alogeno, alcanole e alcossi C_1-C_6 , trialchile C_1-C_6 , preferibilmente C_1C_3 , ciclopentile, cicloesile cicloeptile, eteroarile, preferibilmente tienile, furile contenente o non contenente OH, piridile;

i composti preferiti di (XXXV) sono quelli in cui Ar è fenile, R_{3a} è H, R_{2a} è metile e $T_1 = -CO-$;

- quando R_{1a} è come definito nella formula (II), residuo del suprofen, R_{3a} è H, R_{2a} è metile e $T_1 = -CO-$;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (VI), R è il residuo di indoprofen quando $T_1 = -CO-$, $R_{2a} = H$ e $R_{3a} = CH_3$; di indobufen quando R_{2a} è uguale ad H e $R_{3a} = C_2H_5$; $T_1 = -CO-$;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (VIII), R è il residuo di etodolac quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ e $T_1 = -CO-$;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (VII), R è il residuo di fenoprofen quando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ e $T_1 = -CO-$;
- quando R_{1a} è come definito nella formula (III), R è il residuo di fenbufen quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ e $T_1 =$



-CO-;

- quando R_{1a} é come definito nella formula (IX), R é il residuo di flurbiprofen quando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$;
- quando R_{1a} é come definito nella formula (X) R é il residuo della tolmetina quando $R_{2a} = R_{3a} = H$, $T_1 = -CO-$.

Nel gruppo IIID) R_{1a} corrisponde alle seguenti formule:

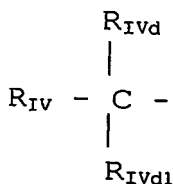
- IIIa), quando $R_{2a} = H$ e $R_{3a} = CH_3$ si ottiene il residuo del pranoprofene: acido α -metil-5H-[1]benzopirano-[2,3-b]piridin-7-acetico; nel composto preferito $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$ e nel precursore la valenza libera è saturata con OH;
- (XXX), quando $R_{2a} = H$ e $R_{3a} = CH_3$ si ottiene il residuo del bermoprofen: acido dibenz[b,f]oxepin-2-acetico; nel composto preferito $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$;
- (XXXI), quando $R_{2a} = H$ e $R_{3a} = CH_3$, R é il radicale del composto CS-670: acido 2-[4-(2-oxo-1-cicloesiliden metil) fenil]propionico; il composto preferito ha $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$;
- (XXXII), quando $R_{2a} = R_{3a} = H$, si ottiene il residuo del Pemedolac; quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ $T_1 = -CO-$;
- (XXXIII), quando $R_{2a} = R_{3a} = H$, si ottiene il residuo del pirazolac: derivati dell'acido 4-(4-clorofenil)

-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolico;

i composti preferiti hanno $R_{2a} = R_{3a} = H$, $T_1 = -CO-$;

- (XXXVI), quando $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$ si ottiene il residuo di zaltoprofen; quando il residuo é saturato con un gruppo ossidrilico o amminico, o con la funzione carbossilica i composti sono noti come dibenzotiepin derivati; nei composti preferiti $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $T_1 = -CO-$;
- (XXXVII), quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ si ottiene il residuo del mofezolac: acido 3,4-di(p-metossifenil)isossazol-5-acetico quando il residuo é CH_2-COOH ; nei composti preferiti $R_{2a} = R_{3a} = H$, $T_1 = -CO-$;
- (XII), quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ si ottiene il residuo del bromfenac: acido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)benzene-acetico; i composti preferiti hanno $T_1 = -CO-$, $R_{2a} = R_{3a} = H$;
- (XXXX) quando $R_{2a} = R_{3a} = H$ si ottiene il residuo del sulindac: acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metil sulfinil) -fenil]metilene]-1H-inden-3-acetico; i composti preferiti hanno $T_1 = -CO-$, $R_{2a} = R_{3a} = H$;

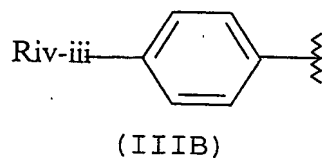
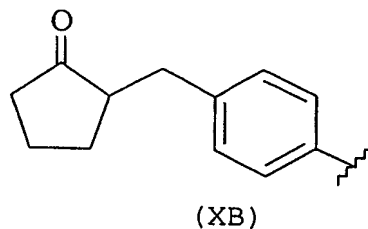
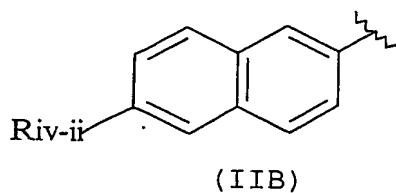
nel gruppo IV) R è



in cui:

R_{IVd} e R_{IVd1} sono almeno uno H e l'altro un alchile da C_1 a C_6 lineare o ramificato, preferibilmente C_1-C_2 , o difluoroalchile con l'alchile C_1-C_6 , preferito C_1 , oppure R_{IVd} e R_{IVd1} formano assieme un gruppo metilene;

R_{IV} ha il significato seguente:



in cui i composti del gruppo IV) hanno i seguenti significati:

- in formula (IIB):

R_{IV-ii} è alchile C_1-C_6 , cicloalchile C_3-C_7 , alcossimetile C_1-C_7 , trifluoroalchile C_1-C_3 , vinile, etinile, alogeno, alcossi C_1-C_6 , difluoroalcossi, con l'alchile C_1-C_7 , alcossimetilossi C_1-C_7 , alchiltiometilossi con l'alchile C_1-C_7 , alchil metiltio con l'alchile C_1-C_7 , ciano, difluorometiltio, fenil- o fenilalchil sostituito con l'alchile C_1-C_8 ; preferibilmente R_{IV-ii} è CH_3O- , R_{IVd} è H e R_{IVd1} è CH_3 , ed è noto come residuo del naproxene; $T_1 = -CO-$;

- in formula (XB), di cui è stato indicato il residuo

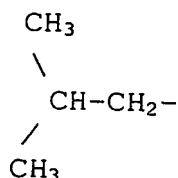


del loxoprofen preferiti sono i composti in cui R_{IVd} è H e R_{IVd1} è CH_3 , $T_1 = -CO-$;

- in formula (IIIB):

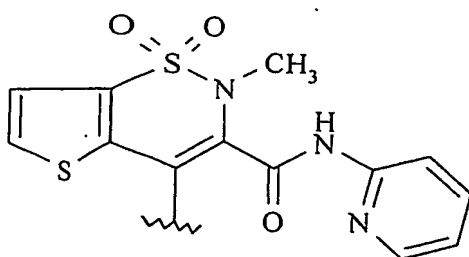
R_{IV-iii} è un alchile C_2-C_5 , ramificato o non ramificato, C_2 e C_3 alchilossi, allilossi, fenossi, feniltio, cicloalchile da 5 a 7 atomi di C, eventualmente sostituito in posizione 1 da un alchile C_1-C_2 ;

preferito è il composto in cui R_{IV-iii} è

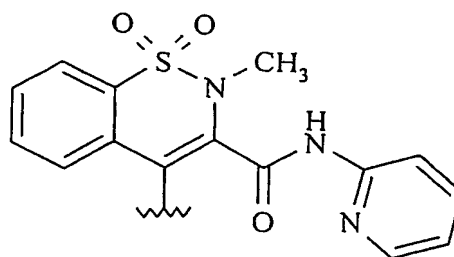


e $R_{IVd} = H$, R_{IVd1} è CH_3 , composto noto come residuo dell'ibuprofen, $T_1 = -CO-$;

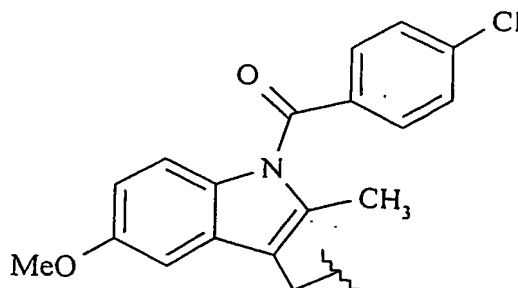
Gruppo V)



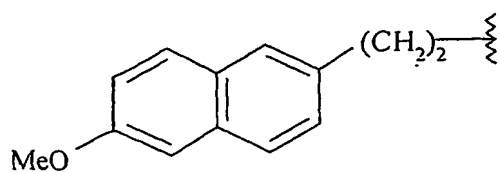
(VIIC)



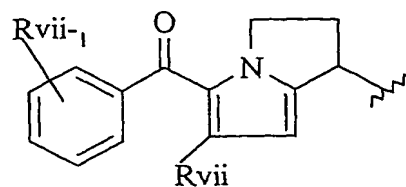
(IXC)



(IVC)

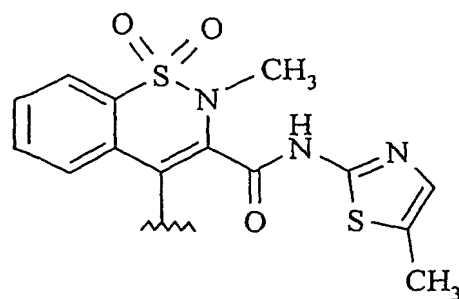


(IIIC)

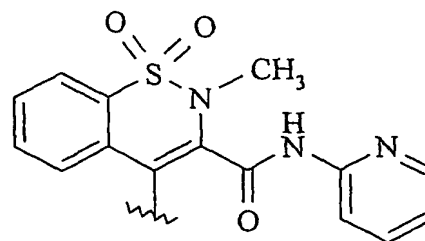


(IIC)

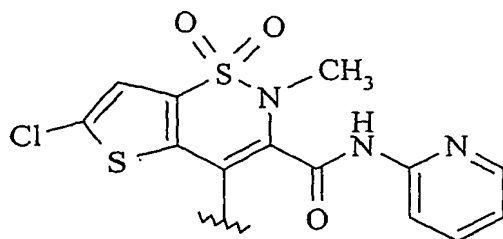
Gruppo VE)



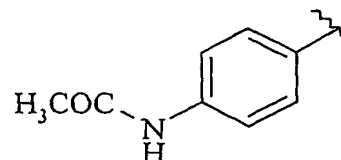
(XC)



(XI)



(XIII)



(XXXXV)

Nel gruppo V), i composti hanno i significati seguenti:

- quando R é la formula (IIC),

R_{vii} è H o un alchile C₁-C₄ lineare o ramificato;

R_{vii-1} è R_{vii}, o alcossi C₁-C₄, lineare o ramificato;

Cl, F, Br; la posizione di R_{vii-1} essendo orto, oppure meta, oppure para;

preferito è il residuo del Ketorolac, in cui R_{vii} e

R_{vii-1} sono H, e T₁ = -CO-;

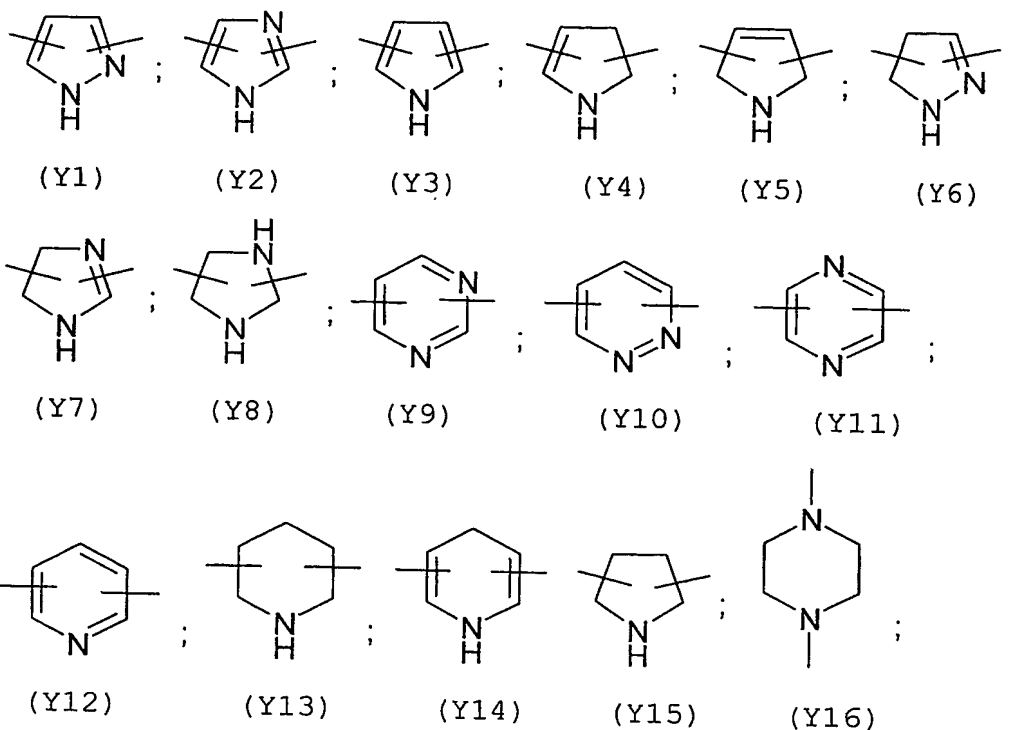
- quando R é la formula (VIIC),

di cui è stato indicato il residuo del tenoxicam,
 $T_1 = -O-$;

- quando R è la formula (IXC),
in cui $T_1 = -O-$, è stato indicato il residuo del piroxicam;
- quando R è la formula (IIIC),
in cui $T_1 = -CO-$, di cui è stato indicato il residuo del nabumetone;
- quando R è la formula (IVC),
in cui $T_1 = -CO-$, di cui è stato indicato il residuo di indometacina;
- quando R è la formula (XC), il residuo X è noto come meloxicam; i composti preferiti sono quelli in cui $T_1 = -CO-$;
- quando R è la formula (XI) il residuo è noto come ampiroxicam quando la terminazione è $-CH(CH_3)OCOC_2H_5$; i composti preferiti hanno $T_1 = -CO-$;
- quando R è la formula (XIII) e la valenza è saturata con H, il residuo deriva dal lornoxicam; i composti preferiti hanno $T_1 = -O-$;
- quando R è la formula (XXXXV), $T_1 = -O-$ e la valenza è saturata con H, si ottiene il composto noto come paracetamolo.

5. Uso secondo le rivendicazioni 1-4, in cui nei composti di formula (I) Y^3 di formula (III^P) di C Preferibilmente Y^3 è

scelto tra i seguenti radicali bivalenti:



6. Uso secondo la rivendicazione 5 in cui Y^3 è scelto tra i seguenti: (Y12) con le due valenze libere nelle posizioni orto rispetto all'atomo di azoto; (Y16) con le due valenze legate ai due eteroatomi, Y1 (pirazolo) 3,5-disostituito; particolarmente preferito è Y16.
7. Uso secondo le rivendicazioni 1-6, in cui si utilizzano i seguenti composti:

Acido 2-acetilossibenzoico-3-nitroossimetil fenil estere (I^c);

Acido 2-fluoro-alfa-metil[1,1'-bifenil]-4-acetico 4-nitroossi butilestere (II^c);

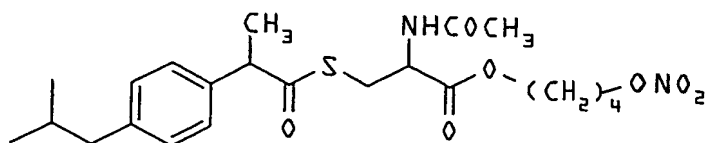
Acido 2-[(2,6-diclorofenil)ammino]benzenacetico 4-ni-



troossi butil estere (III^c);

(S)-N-acetil-[alfa-metil-4-(2-metilpropil)benzenacetil]

cisteina 4-nitrossibutilestere avente formula:

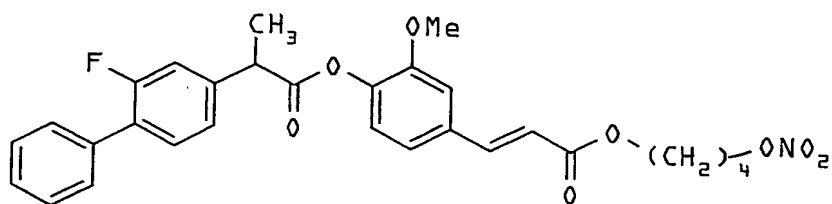


(IV^c)

Acido 4-nitrossibutanoico 4-acetilamminofenilestere (V^c);

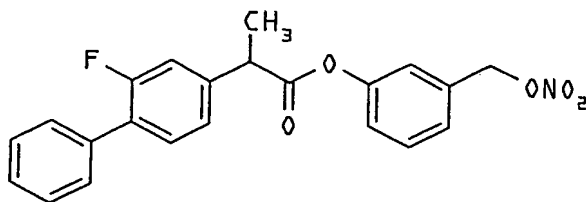
Acido trans-3-[4-[2-fluoro-alfa-metil(1,1'-bifenil)-4-acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico-4-(nitroossi)

butil estere, avente formula:



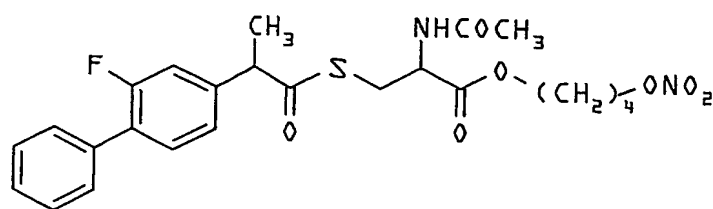
(VI^c)

Acido 2-Fluoro-alfa-metil[1,1'-bifenil]-4-acetico 3-(nitroossimetil)fenil estere avente formula:

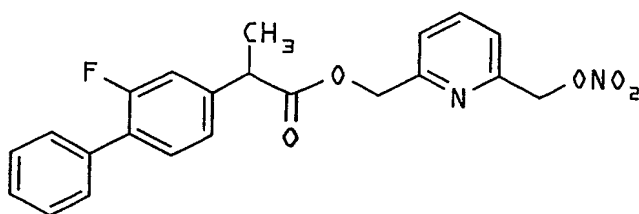


(VII^c)

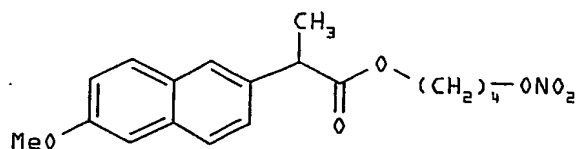
(S)-N-aetil-[2-fluoro-alfa-metil(1,1'-bifenil)-4-acetil]
cisteina 4-(nitroossi)butil estere avente formula:

(VIII^c)

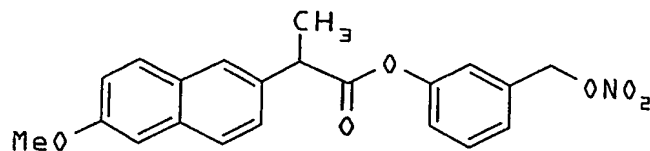
Acido 2-Fluoro-alfa-metil[1,1'-bifenil]-4-acetico 6-(nitroossi metil)-2-metilpiridil estere avente formula

(XI^c)

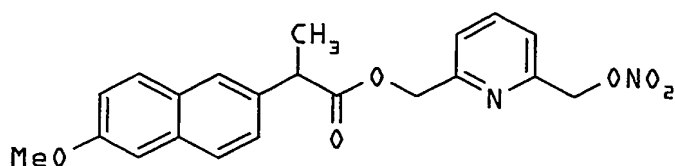
Acido (S)-6-metossi-alfa-metil-2-naftalenacetico 4-(nitroossi)butil estere avente formula :

(X^c) ;

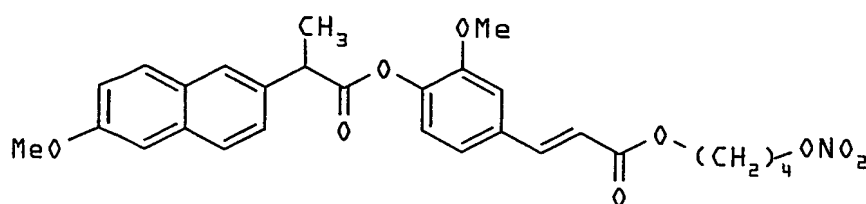
Acido (S)-6-metossi-alfa-metil-2-naftalenacetico 3-(nitroossimetil)fenil estere avente formula:

(XI^c)

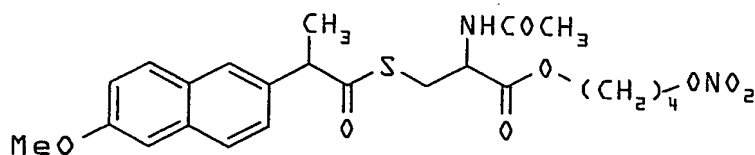
Acido (S)-6-metossi-alfa-metil-2-naftalenacetico 6-(nitro ossimetil)-2-metilpiridil estere avente formula:

(XII^c)

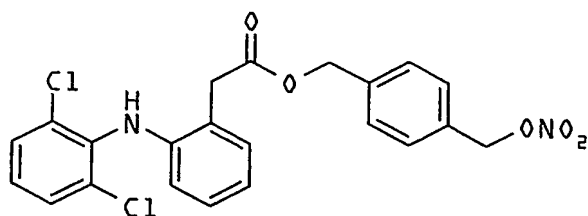
Acido trans-3-[4-[6-metossi-alfa-metil-2-naftalenacetil
ossi]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(nitroossi)butil
estere avente formula:

(XIII^c)

(S,S)-N-acetil-S-(6-metossi-alfa-metil-2-naftaleneacetil)
cisteina 4-(nitroossi)butil estere avente formula:

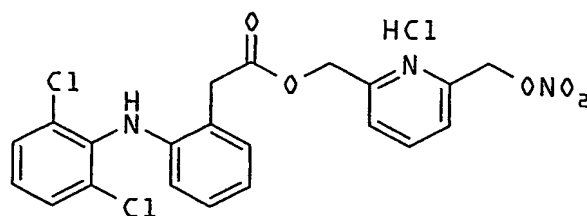
(XIV^c)

Acido 2-[(2,6-diclorofenil)ammino]benzenacetico 4-(nitro
ossi metil)fenilmetil estere avente formula:

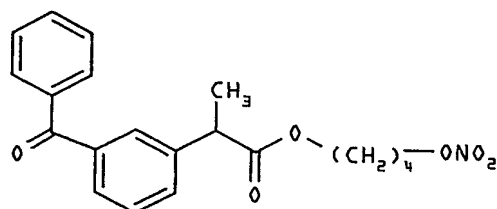
(XV^c)

Acido 2-[(2,6-diclorofenil)ammino]benzen acetico 6-
(nitroossi)metil)-2-metilpiridil estere cloridrato avente

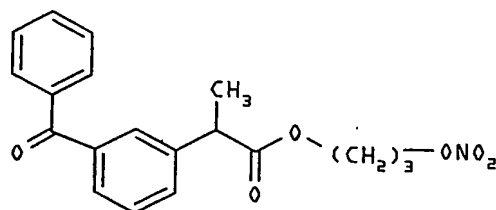
formula:

(XVI^c)

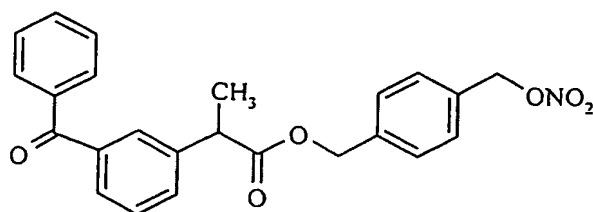
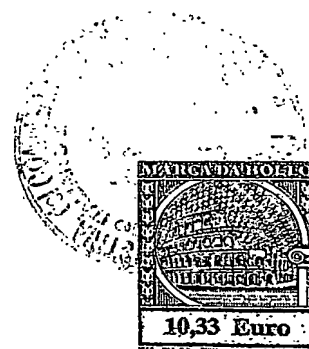
Acido (S)-3-benzoil-alfa-metil-benzenacetico 4-(nitro
ossibutil) estere avente formula:

(XVII^c)

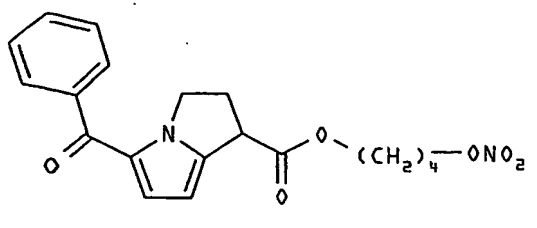
Acido (S)-3-benzoil-alfa-metil-benzenacetico 3-(nitro
ossipropil) estere avente formula:

(XVIII^c)

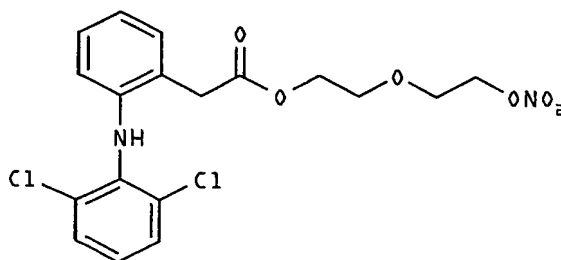
Acido (S)-3-benzoil-alfa-metil-benzenacetico 4-(nitro
ossimetil) fenilmetil estere avente formula:

(XIX^c)

Acido 5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizine-1-carbossilico
4-(nitroossi)butil estere avente formula:

(XIX^c)

Acido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benzenacetico 5 (nitro
ossi)etilossietil estere avente formula:

(XX^c)

8. Uso secondo le rivendicazioni 1-7 in cui i composti di formula (I) vengono somministrati in formulazioni farmaceutiche per somministrazione orale, parenterale e topica.

Milano, 11 APR. 2002

p. NICOX S.A.

SAMA PATENTS

Daniele Sama



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.